



FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA VASCULAR A MEDIO  
PLAZO TRAS UNA ANGIOPLASTIA PRIMARIA CON *STENT*  
CONVENCIONAL CON O SIN POSTDILATACIÓN CON BALÓN  
LIBERADOR DE PACLITAXEL**

Estudio con Tomografía de Coherencia Óptica

TESIS DOCTORAL

FRANCISCO JOSÉ HERNÁNDEZ PÉREZ

Madrid, 2017

Memoria de investigación presentada por

**Francisco José Hernández Pérez**

Para optar al grado de

Doctor en Medicina

por la Universidad Autónoma de Madrid

Trabajo dirigido por:

**Dr. Javier Segovia Cubero**

Profesor Asociado, Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Sección de Cardiología

Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

La presente tesis ha sido realizada en el Servicio de Cardiología del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda en colaboración con un grupo de investigación nacional.

A mis padres y a ti

“La historia natural de las enfermedades es, a veces,  
más favorable que la modificada.”

Dr. Alfonso Medina-Fernández

“Menos, es más. En eso consiste la arquitectura: en restar hasta que todo encaja.”

Mies van der Rohe

## AGRADECIMIENTOS

Realizar cualquier proyecto de investigación es siempre una labor de equipo formado por múltiples profesionales. Esto es más fácil de entender, si cabe, en proyectos colaborativos como éste entre distintos hospitales españoles donde han participado numerosos pacientes y profesionales. Durante el tiempo que pasé en el programa de formación del Hospital Puerta de Hierro como Cardiólogo Intervencionista tuve la suerte de poder emprender, participar y colaborar en muchos proyectos de investigación. Esta etapa pasada de mi vida ha sido clave, no solo para poder llevar a cabo esta tesis, sino para mi desarrollo profesional y personal. Sirvan estas palabras para agradecer a algunas de las personas que me han permitido realizar esta tesis.

Agradezco al Dr. Arturo García Touchard, cardiólogo intervencionista del Hospital Puerta de Hierro, que me diera la oportunidad de colaborar con él en sus proyectos de investigación y sirviera de estímulo para emprender los míos. Su apoyo incondicional en el plano profesional y su amistad es, sin duda, de los valores más preciados que conservo de esta etapa de mi vida.

Al Dr. Javier Segovia Cubero, jefe de sección de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, por haber aceptado dirigir esta tesis, pero sobre todo por apostar y creer en mí como médico y persona. Él es el responsable de que haya cambiado los “catéteres” por los “pacientes” en el más amplio y profundo sentido de la palabra.

Al Dr. Javier Goicolea, por haberme dado la alternativa en tareas de investigación y dirigir mis inicios en un mundo desconocido hasta ese momento.

A todo el personal del Servicio de Cardiología del Hospital Puerta de Hierro, comandado por su *alma mater*, el Dr. Pulpón. Sin el trabajo diario y la dedicación de cada uno de ellos, en muchos casos desinteresada, hubiera sido imposible llevar a cabo este trabajo.

A los co-investigadores de los centros participantes en este estudio, este es solo un fruto más de la colaboración en investigación clínica.

A mis padres, por haber diseñado desde mi infancia una carrera y futuro muy deseados. Ellos, con mucho esfuerzo, me han proporcionado las herramientas para conseguir todos los objetivos. Gracias por estar siempre a mi lado.

A Alejandra, por devolverme la ilusión imprescindible para emprender nuevos proyectos.

El trabajo que aquí se presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, está basado en un subestudio de imagen intravascular con Tomografía de Coherencia Óptica, dentro de un trabajo destinado a estudiar el efecto de la aplicación de un fármaco antiproliferativo (paclitaxel) tras la realización de una angioplastia coronaria con un *stent* convencional en el contexto del infarto agudo de miocardio.

El título del trabajo se detalla a continuación:

**Evaluación de la respuesta vascular a medio plazo tras una angioplastia primaria con *stent* convencional con o sin postdilatación con balón liberador de paclitaxel.**

Este trabajo ha sido promovido por la FIC (Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular) y ha podido ser realizado gracias a la financiación sin restricción de la compañía de dispositivos médicos Biotronik.

Publicaciones y comunicaciones a congresos derivadas de este trabajo:

Artículos originales:

García-Touchard A, Goicolea J, Sabaté M, Alfonso F, Ruiz-Salmerón R, Bethencourt A, Gonzalo N, Miranda F, García Del Blanco B, Jiménez-Mazuecos J, Melgares R, Martínez-Romero P, Hernandez-García JM, Lezaún R, Bullones JA, Fernández-Portales J, Rumoroso JR, Ortas R, Valdés M, Trillo R, Brugaletta S, Otzuki S, **Hernández Pérez FJ**, Alonso-Pulpón L. A Randomized Trial of Paclitaxel-Eluting Balloon After Bare Metal Stent Implantation vs Bare Metal Stent in ST Elevation Myocardial Infarction (The PEBSI study). *EuroIntervention*. 2017;12:1587-1594.

Presentaciones en congresos:

Congreso ACC 2015 - García-Touchard A, Goicolea J, Sabaté M, Alfonso F, Ruiz-Salmerón R, Bethencourt A, Gonzalo N, Miranda F, García Del Blanco B, Jiménez-Mazuecos J, Melgares R, Martínez-Romero P, Hernandez-García JM, Lezaún R, Bullones JA, Fernández-Portales J, Rumoroso JR, Ortas R, Valdés M, Trillo R, Brugaletta S, Otzuki S, **Hernández Pérez FJ**, Alonso-Pulpón L. Paclitaxel eluting balloon after bare metal stent in ST elevation Myocardial infarction (the PEBSI Study). *J Am Coll Cardiol* 2015;65 Supl:A1708



Euro PCR 2015 - García-Touchard A, Goicolea J, **Hernández Pérez FJ**, Sabaté M, Alfonso F, Ruiz-Salmerón R, Bethencourt A, Gonzalo N, Miranda F, García Del Blanco B, Jiménez-Mazuecos J, Melgares R, Martínez-Romero P, Hernandez-García JM, Lezaún R, Bullones JA, Fernández-Portales J, Rumoroso JR, Ortas R, Valdés M, Trillo R, Brugaletta S, Otzuki S, Alonso-Pulpón L. Long-term vascular healing response of Paclitaxel Eluting Balloon After Bare Metal Stent Vs Bare Metal Stent Only Implantation in ST Elevation Myocardial Infarction.

## ÍNDICE GENERAL

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>15</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
1.1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST: TERAPIAS DE REPERFUSIÓN .....	23
1.2. STENT CONVENCIONAL FRENTE A <i>STENT</i> LIBERADOR DE FÁRMACO EN LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA. TROMBOSIS DE <i>STENT</i> ..	27
1.2.1. Trombosis de <i>stent</i> . Concepto y fisiopatología .....	27
1.2.2. <i>DES</i> de primera generación en el SCACEST .....	31
1.2.3. <i>DES</i> de segunda generación en el SCACEST .....	35
1.3. BALÓN DE ANGIOPLASTIA LIBERADOR DE FÁRMACO .....	39
1.3.1. Experiencia del balón liberador de fármaco en la angioplastia primaria ..	42
1.4. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA .....	45
1.4.1. La tomografía de coherencia óptica para la evaluación del resultado del implante del <i>stent</i> .....	49
1.4.1.1. Aposición del <i>stent</i> .....	49
1.4.1.2. Daño en el endotelio vascular .....	50
1.4.1.3. Recubrimiento endotelial del <i>stent</i> .....	50
1.5. RESULTADOS GLOBALES DEL ESTUDIO PEBSI .....	52
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>55</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>56</b>

<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>58</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN .....	58
4.2. DISPOSITIVOS .....	60
4.2.1. Balón liberador de paclitaxel .....	60
4.2.2. El <i>stent</i> .....	61
4.3. PROCEDIMIENTO .....	63
4.3.1. Procedimiento intervencionista .....	63
4.3.2. Aleatorización .....	64
4.3.3. Seguimiento .....	65
4.4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	66
4.5. ESTUDIO CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA ( <i>OCT</i> ) .....	67
4.5.1. Adquisición de imágenes de <i>OCT</i> .....	67
4.5.2. Análisis de imágenes de <i>OCT</i> .....	67
4.5.2.1. Definiciones a nivel del <i>strut</i> .....	68
4.5.2.2. Definiciones a nivel del <i>stent</i> .....	69
4.6. ESTUDIO CON ANGIOGRAFÍA CORONARIA CUANTITATIVA ( <i>QCA</i> ) .....	70
4.7. EVENTOS CLÍNICOS .....	71
4.8. ESTADÍSTICA .....	72
4.8.1. Cálculo de tamaño muestral .....	72
4.8.2. Análisis estadístico de la muestra .....	73
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>74</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES .....	74

5.2. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS Y DEL PROCEDIMIENTO.	
EVOLUCIÓN HOSPITALARIA .....	79
5.2.1. Evolución clínica hospitalaria .....	80
5.3. RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS (MEDICIÓN CON <i>QCA</i> ).....	84
5.4. RESULTADOS DE <i>OCT</i> .....	86
5.4.1. Cobertura de los <i>struts</i> . Objetivo primario .....	86
5.4.2. Mala aposición de los <i>struts</i> .....	87
5.4.3. Análisis cuantitativo de la proliferación neointimal con <i>OCT</i> .....	91
5.5. EVENTOS CLÍNICOS A UN AÑO DE SEGUIMIENTO .....	95
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>97</b>
6.1. HALLAZGOS DE SEGURIDAD EN EL ESTUDIO DE <i>OCT</i> : COBERTURA Y APOSICIÓN DE LOS <i>STRUTS</i> .....	98
6.2. HALLAZGOS DE EFICACIA EN EL ESTUDIO DE <i>OCT</i> : DISMINUIR LA PROLIFERACIÓN NEOINTIMAL .....	101
6.3. IMPACTO CLÍNICO Y APLICACIONES FUTURAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS .....	104
6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	106
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>108</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>125</b>

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### Tablas

<b>Tabla 1.</b> Factores implicados en la fisiopatología de la trombosis de <i>stent</i> .....	29
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de la trombosis de <i>stent</i> según la <i>Academic Research Consortium (ARC)</i> en función de la certeza del diagnóstico y el momento en el que ocurre .....	30
<b>Tabla 3.</b> Principales ensayos clínicos que analizan los <i>DES</i> de primera generación en el SCACEST .....	33
<b>Tabla 4.</b> Comparación teórica entre el BLF y el <i>DES</i> : ventajas e inconvenientes.....	41
<b>Tabla 5.</b> Comparación de las características técnicas y utilidad del <i>IVUS</i> y la <i>OCT</i> ..	48
<b>Tabla 6.</b> Características clínicas basales de los pacientes.....	78
<b>Tabla 7.</b> Características angiográficas y del procedimiento .....	81
<b>Tabla 8.</b> Evolución y manejo hospitalario .....	83
<b>Tabla 9.</b> Resultados de <i>QCA</i> a los 9 meses de seguimiento.....	85
<b>Tabla 10.</b> Resultados del estudio de <i>OCT</i> a nivel de los <i>struts</i> a los 9 meses de seguimiento .....	88
<b>Tabla 11.</b> Resultados del estudio de <i>OCT</i> a los 9 meses a nivel del <i>stent</i> (áreas, volúmenes y porcentaje de estenosis) .....	92
<b>Tabla 12.</b> Eventos clínicos al año de seguimiento .....	96

## Figuras

<b>Figura 1.</b> Manejo pre-hospitalario, hospitalario y estrategias de reperfusión en las primeras 24 horas del SCACEST desde el primer contacto médico .....	26
<b>Figura 2.</b> Estrategias de empleo del BLF probadas en el SCACEST .....	44
<b>Figura 3.</b> Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de objetivos clínicos a 1 año de seguimiento del ensayo clínico PEBSI .....	54
<b>Figura 4.</b> Representación gráfica de los dispositivos empleados en este estudio .....	62
<b>Figura 5.</b> Diagrama de flujo de los pacientes en el estudio PEBSI y subestudio de <i>OCT</i> .....	76
<b>Figura 6.</b> Distribución de pacientes por centro participante y grupo de tratamiento ..	77
<b>Figura 7.</b> Representación gráfica del objetivo primario del estudio y otros análisis de <i>OCT</i> a nivel del <i>strut</i> .....	89
<b>Figura 8.</b> Imagen de <i>OCT</i> de paciente con <i>BMS</i> postdilatado con BLP a los 9 meses de seguimiento .....	90
<b>Figura 9.</b> Representación gráfica de los principales resultados del estudio cuantitativo de proliferación neointimal realizado con <i>OCT</i> a los 9 meses de seguimiento entre los 2 grupos de tratamiento.....	93
<b>Figura 10.</b> Imágenes correspondientes a dos pacientes tratados con angioplastia primaria .....	94

## ABREVIATURAS

- SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
- AP, angioplastia primaria.
- TS, trombosis de *stent*.
- *DES*, *drug eluting stent* (stent liberador de fármaco).
- BLF, balón liberador de fármaco.
- *OCT*, *optical coherence tomography* (tomografía de coherencia óptica).
- PEBSI, siglas del ensayo clínico Paclitaxel-Eluting Balloon After Bare Metal Stent Implantation vs Bare Metal Stent in ST Elevation Myocardial Infarction.
- ECG, electrocardiograma.
- *TLR*, *target lesion revascularization* (revascularización de la lesión diana).
- *TVR*, *target vessel revascularization* (revascularización del vaso diana).
- *BMS*, *bare metal stent* (*stents* metálicos convencionales).
- SCA, síndrome coronario agudo.
- *ARC*, *Academic Research Consortium*.
- *SES*, *sirolimus eluting stent* (stent liberadore de sirolimus).
- *PES*, *paclitaxel eluting stent* (stent liberador de paclitaxel).
- ACVA, accidente cerebrovascular agudo.
- *TVF*, *target vessel failure* (fallo del vaso diana).
- *IVUS*, *intravascular ultrasound* (ecografía intravascular).
- *ZES*, *zotarolimus eluting stent* (stent liberador de zotarolimus).
- *EES*, *everolimus eluting stent* (stent liberador de everolimus).
- *BES*, *biolimus sluting stent* (stent liberador de biolimus).
- *HR*, *hazard ratio*.
- IC, intervalo de confianza.

- *MACE*, *major adverse cardiovascular events* (eventos adversos cardiovasculares mayores).
- *LLL*, *late lumen loss* (pérdida luminal tardía).
- *QCA*, *quantitative coronary angiography* (angiografía coronaria cuantitativa).
- RIC, rango intercuartílico.
- DLM, diámetro luminal mínimo.
- BLP, balón liberador de paclitaxel.
- BTHC, butiril trihexil citrato.
- ACT, tiempo de coagulación activada.
- *TIMI*, *thrombolysis in myocardial infarction* (hace referencia a escala de medición de flujo coronario por angiografía).
- *FFR*, Reserva de Flujo Fraccional.
- OMS, Organización Mundial de la Salud.
- ICP, intervencionismo coronario percutáneo.
- IM, infarto de miocardio.
- FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- AAS, ácido acetilsalicílico.
- IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
- ARA II, antagonista del receptor de la angiotensina II.
- NS, no significativo.
- GN, grosor neointimal.
- ALM, área luminal media.
- AMS, área media del *stent*.
- VL, volumen luminal.
- VLN, volumen luminal normalizado.



## RESUMEN

### Antecedentes:

La angioplastia primaria con *stent* es el tratamiento de elección en los pacientes con un Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). El empleo de *stents* liberadores de fármacos (*DES*) de primera generación se asoció a un incremento de trombosis de *stent* tardía y muy tardía respecto a los *stents* convencionales (*BMS*), fenómeno también más frecuente en los pacientes con un síndrome coronario agudo. La seguridad de los *BMS* hizo que se convirtieran en los *stents* de referencia para los pacientes con SCACEST. Los *DES* de segunda generación han demostrado mayor seguridad que los de primera generación, sin embargo, existen todavía pocos datos de seguimiento a largo plazo en este contexto.

Los balones liberadores de paclitaxel (BLP) presentan ventajas teóricas sobre los *DES* en cuanto a la rapidez de la curación endotelial tras su aplicación, la ausencia de un recubrimiento polimérico y el empleo de toda la superficie del balón para la liberación del fármaco antiproliferativo. Estas ventajas podrían aportar un beneficio adicional en el tratamiento de los pacientes con SCACEST.

### Objetivos:

Evaluar parámetros de seguridad (cobertura y aposición de *struts*) y eficacia (proliferación neointimal, áreas y volúmenes de *stent*) a medio plazo mediante Tomografía de Coherencia Óptica (*OCT*) de una novedosa estrategia de revascularización coronaria percutánea en pacientes con SCACEST, basada en el implante de un *BMS* seguido de postdilatación con un BLP.

## **Métodos:**

El presente estudio es un subestudio de *OCT* del ensayo clínico PEBSI, que es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado y simple ciego en el que se aleatorizaron pacientes con SCACEST a ser tratados con un *BMS* con o sin postdilatación con BLP. La población del estudio estuvo formada por los primeros pacientes consecutivos incluidos en tres de los centros participantes en el PEBSI hasta alcanzar un 20% del total de la muestra calculada. A los 9 meses del seguimiento se realizó una coronariografía de control y una *OCT*, realizada según los estándares habituales con el sistema *C7 Dragonfly catheter Fourier-Domain®* (LightLab Imaging, Westford, Massachusetts). Los pacientes fueron seguidos clínicamente hasta 1 año de seguimiento.

## **Resultados:**

En total se incluyeron 44 pacientes y lesiones, 19 en el grupo *BMS* y 25 en el grupo *BMS* más BLP. Las características basales clínicas, angiográficas, del procedimiento y la evolución hospitalaria estuvo balanceada entre ambos grupos de tratamiento. En el estudio de *OCT* se analizaron 8782 *struts*, 3776 en el grupo *BMS* frente a 5006 en el grupo *BMS* más BLP. La media de *struts* analizados por lesión fue similar entre los grupos ( $198.7 \pm 65.6$  vs  $200.2 \pm 51.7$ ,  $p=0.93$ ). El porcentaje de *struts* no cubiertos por lesión a los 9 meses de seguimiento fue mínimo en ambos grupos, aunque mejor en el grupo *BMS* ( $0.0 \pm 0.0\%$  vs  $0.5 \pm 1.1\%$ ,  $p=0.03$ ). Los *struts* no cubiertos en el grupo *BMS* más BLP se encontraban aleatoriamente distribuidos a lo largo del *stent*, con una longitud máxima de segmento con *struts* no cubiertos de  $0.5 \pm 1.1$  mm. La mala aposición de los *struts* por lesión fue muy baja y similar en ambos grupos (grupo *BMS*  $0.4 \pm 1.0\%$  vs grupo *BMS* más BLP  $1.4 \pm 3.0\%$ ,  $p=0.32$ ). No hubo agrupación de *struts*

mal aposicionados en ninguno de los dos grupos.

En cuanto a eficacia, la estrategia *BMS* más BLP fue superior para inhibir la proliferación neointimal, con mayor área luminal mínima y media ( $3.02 \pm 1.53$  vs  $4.70 \pm 1.78$  mm<sup>2</sup>,  $p=0.002$ ;  $5.33 \pm 1.93$  vs  $7.43 \pm 2.36$  mm<sup>2</sup>,  $p=0.003$ ), menor engrosamiento neointimal ( $0.3 \pm 0.2$  vs  $0.1 \pm 0.1$  mm,  $p<0.001$ ) y menor porcentaje de estenosis máxima en área transversal ( $48.7 \pm 15.9\%$  vs  $28.1 \pm 15.4\%$ ,  $p<0.001$ ). Estos resultados fueron consistentes con los hallazgos de la coronariografía de control que resultó favorable a la estrategia *BMS* más BLP en menor pérdida luminal tardía y mayor diámetro luminal mínimo medido por angiografía coronaria cuantitativa, así como menor tasa de restenosis binaria. El número de eventos clínicos al año fue pequeño y similar entre ambos grupos.

### **Conclusiones:**

La estrategia de postdilatación de un *BMS* con BLP en la angioplastia primaria presenta datos de seguridad excelentes valorado por objetivos subrogados de *OCT* a los 9 meses de seguimiento, con una baja tasa de *struts* no cubiertos y mal aposicionados que se encuentran dispersamente distribuidos. Además, es más eficaz en inhibir la proliferación neointimal respecto a los *BMS* y consigue áreas y volúmenes lumbinales superiores en el seguimiento a medio plazo. Estos resultados son consistentes con los hallazgos angiográficos.

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA VASCULAR A MEDIO  
PLAZO TRAS UNA ANGIOPLASTIA PRIMARIA CON *STENT*  
CONVENCIONAL CON O SIN POSTDILATACIÓN CON BALÓN  
LIBERADOR DE PACLITAXEL**

Estudio con Tomografía de Coherencia Óptica

## 1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene como fundamento el estudio de nuevas técnicas o formas de revascularización coronaria en el contexto del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). Desde la realización de la primera angioplastia coronaria en humanos en 1977 por el Dr. Andreas Roland Grüntzig hasta nuestros días<sup>1</sup>, esta compleja técnica intervencionista ha pasado por distintas fases, métodos y materiales, siempre intentado conservar el difícil equilibrio entre la eficacia para restablecer y mantener el flujo sanguíneo en el vaso afecto y la seguridad, con la que poder intervenir en una arteria de pequeño calibre sin causar un perjuicio que supere al beneficio esperado.

El SCACEST es el contexto clínico donde el restablecimiento temprano del flujo coronario obtiene un mayor beneficio clínico. Hoy en día está ampliamente demostrado y aceptado que la mejor forma para conseguir este objetivo en la mayoría de casos es la angioplastia primaria (AP) en detrimento de tratamientos con fármacos fibrinolíticos<sup>2-4</sup>. Aunque el empleo de *stents* en este escenario es la práctica clínica habitual y disminuye la tasa de restenosis y la oclusión aguda del vaso, existe cierta preocupación en la comunidad científica por el mayor riesgo de trombosis de *stent* (TS) en estos pacientes, sobre todo con aquellos dispositivos que liberan un fármaco antiproliferativo (en inglés *DES*, *drug eluting stent*)<sup>5</sup>. Bajo esta premisa surge la idea de combinar el empleo de *stents* convencionales con la liberación de un fármaco a posteriori a través de la postdilatación con balón. El objetivo sería conseguir una intervención más segura a largo plazo (menor tasa de TS) y con las ventajas derivadas

de la liberación de un fármaco antiproliferativo (menor tasa de nueva revascularización a medio-largo plazo). Estos balones liberadores de fármaco antiproliferativo (BLF) han demostrado beneficios en numerosos escenarios clínicos<sup>6</sup>.

De forma paralela al desarrollo de técnicas intervencionistas estamos asistiendo en los últimos años a la creciente aplicabilidad de nuevas técnicas de diagnóstico intravascular como es la Tomografía por Coherencia Óptica (*OCT*, *optical coherence tomography*). Esta técnica de imagen, segura y relativamente fácil de usar, nos permite estudiar con una alta precisión la respuesta del endotelio vascular a las diferentes intervenciones practicadas en las arterias coronarias. El comportamiento vascular y la respuesta endotelial estudiados con *OCT* a los 9 meses del procedimiento de AP con dos diferentes técnicas (grupo intervención vs grupo control) son el objeto principal de esta tesis.

Para conocer el estado del arte de la revascularización en los pacientes con SCACEST, las características y aplicaciones de los dispositivos BLF empleados en este estudio y los fundamentos y utilidades de la técnica de *OCT*, realizaremos una introducción de las mismas. Además, se describirán los resultados globales del ensayo clínico PEBSI (Randomized Trial of Paclitaxel-Eluting Balloon After Bare Metal Stent Implantation vs Bare Metal Stent in ST Elevation Myocardial Infarction), matriz de este subestudio de imagen intravascular.

## 1.1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST: TERAPIAS DE REPERFUSIÓN

La piedra angular del tratamiento de los pacientes que presentan una clínica de SCACEST, menos de 12 horas de duración desde el inicio de los síntomas, elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición consiste en el restablecimiento del flujo coronario lo antes posible<sup>7</sup>. También existe consenso del beneficio de restablecer el flujo en aquellos pacientes en los que se objetiva isquemia persistente más allá de las 12 horas desde el inicio de los síntomas<sup>4,8</sup>. El método de elección hoy en día para reperfundir a los pacientes es la AP, que se define como la intervención coronaria percutánea urgente en el contexto de un SCACEST, sin haber empleado previamente tratamiento fibrinolítico. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han comparado la reperfundición con AP frente al tratamiento fibrinolítico en el hospital, y los resultados han sido siempre favorables al tratamiento con AP<sup>2,3,9</sup>. Es preciso señalar que en estos estudios no se realizaba angioplastia de rescate (intervención coronaria percutánea realizada tras el fracaso del tratamiento fibrinolítico) de forma sistemática, ni un seguimiento con angiografía de control.

Aunque los beneficios de la AP sobre la fibrinólisis parecen claros por tratarse de una técnica más efectiva para restablecer el flujo coronario y más segura en evitar nuevos infartos y complicaciones hemorrágicas, hay que tener en cuenta que la clave del proceso asistencial es el tiempo hasta la reperfundición. En un ensayo clínico que comparó la realización de fibrinólisis inmediata en un centro sin AP frente al traslado

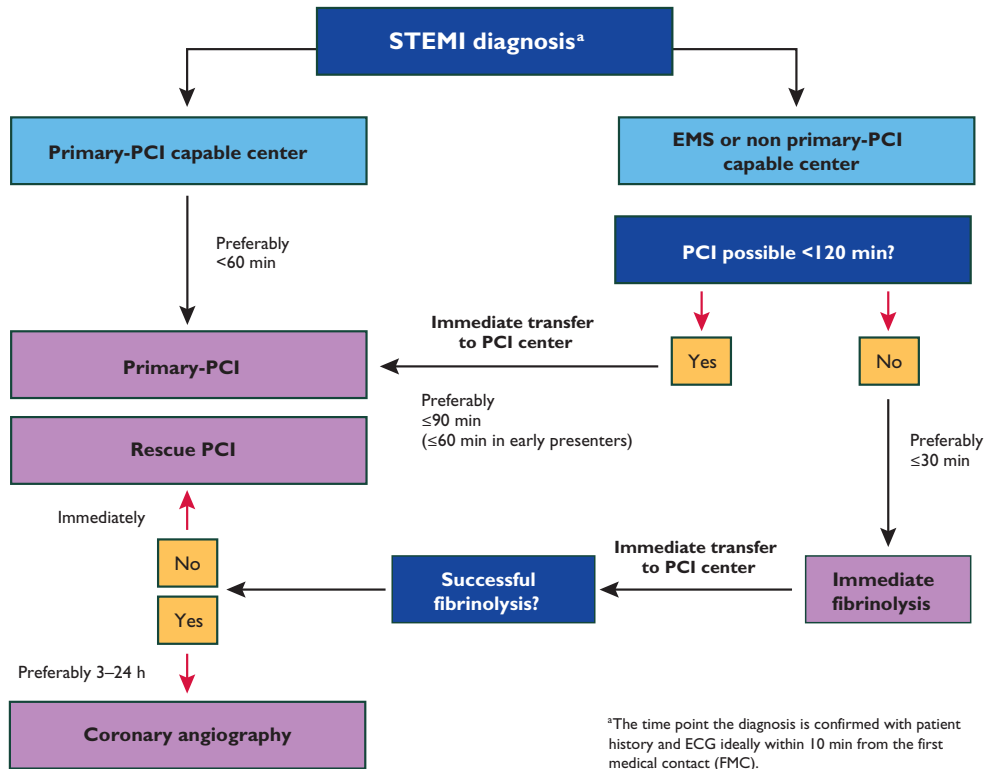
del paciente a un centro capaz de realizar una AP, se observó que la realización de AP fue superior en el objetivo primario del estudio (muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular agudo incapacitante a los 30 días, 8,5 vs 14,2 %,  $p=0,002$ ), fundamentalmente a través de la reducción de reinfarto. Cabe destacar que en el 96% de los pacientes trasladados a un centro con AP disponible, el procedimiento se realizó en menos de 120 minutos<sup>10</sup>. La realización de fibrinólisis pre-hospitalaria por los servicios de emergencias frente a la AP también ha sido objeto de numerosos estudios y, aunque la mayoría de ellos no han encontrado diferencias significativas entre ambos tratamientos en objetivos combinados de eventos cardiovasculares, más del 25% de los pacientes tratados con fibrinólisis requirieron una angioplastia de rescate<sup>11</sup>. Estos resultados son concordantes con el ensayo clínico STREAM, donde se comparó ambas terapias en pacientes con un SCACEST de menos de 180 minutos desde el inicio de los síntomas e imposibilidad de acceder a una AP en menos de 60 minutos. No hubo diferencias en cuanto al objetivo primario del estudio (muerte, shock, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarto a los 30 días, 12,4 vs 14,3 %,  $p=0,21$ ), pero sí necesidad de un 36% de angioplastia de rescate en el grupo de fibrinólisis, y más casos de hemorragia intracraneal (1 vs 0,2 %,  $p=0,04$ )<sup>12</sup>.

Por tanto, hoy en día se acepta y así se recoge en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2012<sup>4</sup>, que si el paciente acude a un centro capaz de realizar una AP se realice ésta con un tiempo puerta-balón inferior a 60 minutos. Si el paciente acude a un centro sin AP y el traslado a un centro capaz se puede realizar en menos de 120 minutos, ésta sería la estrategia de elección. La fibrinólisis podría considerarse en aquellos pacientes que no tienen acceso a una AP



en menos de 120 minutos desde el primer contacto médico e idealmente debería realizarse en los primeros 30 minutos desde el primer contacto médico, con traslado posterior a un centro con cardiología intervencionista para poder realizar una angioplastia de rescate si es necesario o una coronariografía en las primeras 24 horas del infarto<sup>4</sup>.

**Figura 1.** Manejo pre-hospitalario, hospitalario y estrategias de reperfusión en las primeras 24 horas del SCACEST desde el primer contacto médico. Reproducido de Steg PG et al<sup>4</sup>.



<sup>a</sup>The time point the diagnosis is confirmed with patient history and ECG ideally within 10 min from the first medical contact (FMC). All delays are related to FMC (first medical contact).

Cath = catheterization laboratory; EMS = emergency medical system; FMC = first medical contact; PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

## 1.2. *STENT* CONVENCIONAL FRENTE A *STENT* LIBERADOR DE FÁRMACO EN LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA. TROMBOSIS DE *STENT*.

El empleo de los *stents* coronarios es la práctica clínica habitual en el contexto de la AP. Comparados con la angioplastia con balón, el empleo de *stents* disminuye el riesgo de una nueva revascularización en la lesión o en el vaso diana (en inglés *TLR*, *target lesion revascularization* y *TVR*, *target vessel revascularization*) y probablemente el riesgo de reinfarto, pero no se asocia con menor riesgo de mortalidad como muestra un meta-análisis publicado en 2004<sup>13</sup>. Durante muchos años los *stents* convencionales (en inglés *BMS*, *bare metal stent*) se han considerado de elección por su seguridad en el SCACEST, debido fundamentalmente al aumento de riesgo de TS tardía y muy tardía asociados a la primera generación de los *DES*<sup>14</sup>.

### 1.2.1. Trombosis de *stent*: concepto y fisiopatología

El desarrollo de los *stents* coronarios trajo consigo importantes ventajas como se describe en el párrafo anterior. Sin embargo, el efecto del *stent* sobre el endotelio, sobre todo los *DES*, puede llevar consigo la TS. Éste fenómeno, muy temido en el ámbito de la cardiología intervencionista, está asociado a importantes eventos clínicos adversos de mortalidad, reinfarto y necesidad de nueva revascularización<sup>15</sup>.

La fisiopatología de la TS es compleja y está condicionada por factores relacionados con el propio *stent*, el paciente y el procedimiento de implante (tabla 1). El implante de un *stent* en el escenario del síndrome coronario agudo (SCA) es uno de

los principales predictores de TS. En una serie de más de 5000 pacientes consecutivos tratados con intervencionismo coronario percutáneo por lesiones *de novo* con un solo tipo de *stent* se observó que, tras una mediana de seguimiento de casi 4 años, los pacientes con un SCA tenían 3 veces mayor riesgo de TS que los pacientes con angina estable<sup>5</sup>. Uno de los factores relacionados con el SCACEST que en mayor medida condiciona la TS es la mala aposición tardía del mismo. Este fenómeno de mala aposición está relacionado con la infraexpansión del *stent* en este contexto, debido generalmente a dos causas: la disolución del trombo que queda atrapado entre el *stent* y la pared del vaso, y la infraestimación del tamaño del vaso debido a la situación de espasticidad que se da en el contexto del SCACEST<sup>16</sup>. También el implante de un *DES*, liberador de una droga antiproliferativa, sobre un núcleo o *core* necrótico en el SCACEST puede retrasar la curación del endotelio vascular, debido a la mayor inflamación, los depósitos de fibrina y el menor crecimiento neointimal. Esta situación llevaría consigo una mayor tasa de *struts* no cubiertos y mayor riesgo de TS (*strut*, en inglés puntales o armazón que conforma el *stent*) respecto a los que se implantan sobre una placa coronaria estable<sup>17</sup>.

La TS se puede definir según la *Academic Research Consortium (ARC)* en función de la certeza del diagnóstico y el momento en el que ocurre (tabla 2)<sup>18</sup>. La TS temprana y la tardía difieren en su mecanismo y fisiopatología. La temprana está principalmente relacionada con uno o más factores del procedimiento y puede ocurrir con cualquier tipo de *stent*; mientras que la trombosis tardía ocurre cuando se retrasa la curación del endotelio, condicionando la falta de cobertura neointimal de los *struts* o la aposición incompleta del *stent* mencionadas anteriormente.

**Tabla 1.** Factores implicados en la fisiopatología de la trombosis de *stent*.

<b>Características de las lesiones</b>	<b>Factores relacionados con el <i>stent</i></b>	<b>Factores del procedimiento</b>	<b>Factores del paciente</b>
Longitud de la lesión/ <i>stent</i>	Tipo de fármaco	Expansión/tamaño inadecuado del <i>stent</i>	Síndrome coronario agudo/SCACEST
Diámetro del vaso/ <i>stent</i>	Tipo de polímero	Aposición incompleta del <i>stent</i>	Diabetes mellitus
Lesiones complejas (bifurcaciones, oclusiones crónicas, etc.)	Diseño del <i>stent</i>	Liberación del <i>stent</i> en <i>core</i> necrótico	Insuficiencia renal
Lesiones en injertos de vena safena	Cinética de liberación del fármaco	Diseción residual, trombo, protrusión de tejido	Disfunción ventricular
		Flujo lento persistente	Cese de la doble antiagregación
			Resistencia a la aspirina
			Resistencia al clopidogrel
			Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa
			Braquiterapia previa
			Historia de cáncer

**Tabla 2.** Clasificación de la trombosis de stent según la *Academic Research Consortium (ARC)* en función de la certeza del diagnóstico y el momento en el que ocurre<sup>18</sup>.

<b>Término</b>	<b>Definición</b>
<b>En función de la certeza diagnóstica</b>	
TS “definitiva”	Evidencia angiográfica o postmortem de oclusión trombótica del <i>stent</i>
TS “probable”	Cualquier muerte inexplicada en los primeros 30 días tras el implante del <i>stent</i> o cualquier infarto de miocardio en el territorio del <i>stent</i> implantado independientemente del tiempo
TS “posible”	Cualquier muerte inexplicada más allá de los 30 días del implante del <i>stent</i> hasta el final del seguimiento
<b>En función del tiempo</b>	
TS temprana	En los primeros 30 días desde el implante del <i>stent</i>
Aguda	En las primeras 24 horas
Subaguda	Desde las primeras 24 horas hasta 30 días
TS tardía	Entre un mes y un año desde el implante del <i>stent</i>
TS muy tardía	Más allá del año desde el implante del <i>stent</i>

Abreviaturas: TS, trombosis de *stent*.

### 1.2.2. *DES* de primera generación en el SCACEST

La introducción de los primeros *DES* supuso una revolución en el campo de la revascularización coronaria percutánea. Estos dispositivos (*SES*, *sirolimus eluting stent* [Cypher; Cordis, Warren, New Jersey] y *PES*, *paclitaxel eluting stent* [Taxus; Boston Scientific, Natick, Massachusetts] consiguieron reducir en más del 50% la necesidad de *TVR* comparados con los *BMS* sin afectar a la tasa de reinfarcto o a la mortalidad, como se muestra en un metanálisis publicado en el año 2009<sup>19</sup>.

En pacientes con SCACEST múltiples ensayos clínicos han comparado los *DES* de primera generación con los *BMS*. En la tabla 3 se muestra de forma resumida y esquemática los principales resultados de estos estudios<sup>20-31</sup>. Con respecto a los *SES* uno de los principales ensayos clínicos publicados fue el TYPOON (712 pacientes incluidos) donde se observó una menor necesidad de *TVR* a favor de los *SES* (5.6% vs 13.4%;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias en mortalidad, reinfarcto y TS al año ni a los 4 años de seguimiento<sup>21</sup>. Los resultados del mayor ensayo clínico con *PES*, el HORIZONS-AMI con más de 3000 pacientes aleatorizados, fueron similares al anterior. A los 12 meses la tasa de *TVR* fue menor en los pacientes con *PES* respecto a los *BMS* (5.8% vs 8.7%;  $p = 0.006$ ), y tanto a 12 meses como a 3 años los *PES* fueron no inferiores a los *BMS* en mortalidad, reinfarcto, accidente cerebrovascular agudo (ACVA) o TS. Cabe destacar que la TS fue elevada en ambos grupos en este estudio (4.8 vs 4.3%;  $p = 0.63$ ). Sin embargo, pese a estos buenos resultados iniciales en ensayos clínicos aleatorizados, el acúmulo de experiencia y el mayor seguimiento de los pacientes hizo sonar las alarmas a cerca de mayor riesgo de eventos adversos (mortalidad y reinfarcto) en los pacientes con *DES* de primera

generación respecto a los *BMS*<sup>32</sup>. La tasa anual de TS definitiva de estos *stents* era de 0.65% en un estudio con seguimiento clínico y angiográfico a 5 años<sup>33</sup>. Estudios de anatomía patológica demostraron que los polímeros no degradables empleados en estos *stents* para la liberación del fármaco causaban retraso de la curación del endotelio vascular, reacciones tardías de hipersensibilidad y una endotelización pobre de la pared del vaso<sup>34</sup>. Todos estos factores condicionan un aumento del riesgo de TS. A esto hay que sumarle la neoaterosclerosis dentro del *stent* que es un sustrato importante para el fallo tardío del *BMS* y *DES* especialmente en el seguimiento a muy largo plazo<sup>35</sup>.



**Tabla 3.** Principales ensayos clínicos que analizan los *DES* de primera generación en el SCACEST.

Estudio/autor	Año	Objetivo primario	Diseño del estudio	Seguimiento Máximo	Tipos de <i>stent</i> (n)	Resultados	Referencia
Pasceri	2003	Muerte, infarto, isquemia recurrente a 1 año	Unicéntrico	1 año	<i>BMS</i> vs <i>SES</i> (33/32)	Sin diferencias	20
TYPHOON	2006	<i>TVF</i> a 1 año	Multicéntrico, superioridad	4 años	<i>BMS</i> vs <i>SES</i> (355/357)	<i>SES</i> superior a <i>BMS</i>	21
STRATEGY	2007	Muerte, infarto, ACVA, restenosis binaria 8 meses	Dos centros, superioridad	2 años	<i>BMS</i> vs <i>SES</i> (87/88)	<i>SES</i> superior a <i>BMS</i>	22
SESAMI	2007	Restenosis binaria a 1 año	Unicéntrico, superioridad	5 años	<i>BMS</i> vs <i>SES</i> (160/160)	<i>SES</i> superior a <i>BMS</i>	23
Díaz de la Llera	2007	Muerte, infarto, <i>TLR</i> a 1 año	Unicéntrico, superioridad	1 año	<i>BMS</i> vs <i>SES</i> (54/60)	<i>SES</i> superior a <i>BMS</i>	24
MISSION	2008	Pérdida luminal tardía a los 9 meses	Unicéntrico, no inferioridad	5 años	<i>BMS</i> vs <i>SES</i> (152/158)	<i>SES</i> superior a <i>BMS</i>	25
MULTISTRATEGY	2008	Muerte, infarto, <i>TVR</i> a 8 meses	Multicéntrico, superioridad	3 años	<i>BMS</i> vs <i>SES</i> (372/372)	<i>SES</i> superior a <i>BMS</i>	26
SELECTION	2007	Proliferación neointimal por <i>IVUS</i> a los 7 meses	Unicéntrico, superioridad	7 meses	<i>BMS</i> vs <i>PES</i> (39/37)	<i>PES</i> superior a <i>BMS</i>	27
PASSION	2008	Muerte cardiaca, infarto, <i>TLR</i> a 2 años	Dos centros, superioridad	5 años	<i>BMS</i> vs <i>PES</i> (310/309)	No alcanza superioridad	28
HORIZONS-AMI	2009	<i>TLR</i> Muerte, infarto, ACVA, o <i>TS</i> a 1 año	Multicéntrico Superioridad ( <i>TLR</i> ) No inferioridad (Muerte,	3 años	<i>BMS</i> vs <i>PES</i> (2257/749)	<i>PES</i> superior para <i>TLR</i> <i>PES</i> no inferior para eventos clínicos	29, 30

			infarto, ACVA, TS)				
GRACIA-3	2010	Restenosis binaria, flujo miocárdico a 1 año	Multicéntrico, no inferioridad	1 año	<i>BMS</i> vs <i>PES</i> (210/209)	<i>BMS</i> no inferior a <i>PES</i>	31

Abreviaturas: *BMS*, bare metal stent. *SES*, sirolimus eluting stent. *TVF*, target vessel failure. ACVA, accidente cerebrovascular agudo. *TLR*, target lesion revascularization. *TVR*, target vessel revascularization. *IVUS*, intravascular ultrasound. *PES*, paclitaxel eluting stent. TS, trombosis de stent.

### 1.2.3. *DES* de segunda generación en el SCACEST

El desarrollo de los *DES* de segunda generación llegó con el propósito de solucionar los problemas de la primera generación. Sobre todo, se puso especial énfasis en el diseño de los *stents* y en el recubrimiento con polímeros biológicamente compatibles o absorbibles. También se emplearon nuevas drogas antiproliferativas como el zotarolimus. Con el *ZES* (*zotarolimus eluting stent*) se publicaron dos estudios de seguridad en pacientes con SCACEST que no hallaron diferencias significativas frente a los *DES* de primera generación en eventos clínicos a medio plazo<sup>36,37</sup>.

En el caso de los *stents* liberadores de everolimus (*EES*, *everolimus eluting stents*), considerados hoy el *stent* de referencia en el ámbito de la revascularización coronaria percutánea por su eficacia y seguridad, disponemos de dos ensayos clínicos multicéntricos y controlados que han probado su eficacia en el escenario del SCACEST: uno frente a *BMS* y otro frente a *SES*. El EXAMINATION es el de mayor tamaño y en él se aleatorizó a 1498 pacientes a recibir *EES* o *BMS*. En los resultados a 1 año el *EES* fue superior al *BMS* en cuanto a *TLR* y *TVR* (2.1% vs 5.0%; p=0.003, y 3.7% vs 6.8%; p=0.0077, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencias en mortalidad total, mortalidad cardiaca o reinfarcto. Cabe destacar que, en el seguimiento a 1 año hubo diferencias en la tasa de TS “definitiva” y “definitiva y probable” a favor de los *EES* (0.5% vs 1.9% y 0.9% vs 2.5%, ambas estadísticamente significativas). Los resultados a 2 años de este estudio fueron similares<sup>38,39</sup>.

El segundo estudio referido anteriormente es el XAMI, que contó con 625 pacientes y en el que se aleatorizó a recibir *EES* o *SES*. Los resultados del combinado de eventos (muerte, reinfarto o *TVR*) a 1 año fueron mejores en los pacientes con *EES* (4% vs 7.7%;  $p=0.048$ ) y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la TS (1.2% vs 2.7%,  $p=0.21$ )<sup>40</sup>.

Tan solo el COMFORTABLE AMI ha probado en un ensayo clínico específico el empleo de *stents* con polímeros biodegradables en el seno del SCACEST. En este estudio se aleatorizó a 1161 pacientes a ser tratados con *stents* liberadores de biolimus (*BES*) frente a *BMS*. Los principales resultados fueron una menor tasa de eventos cardiovasculares mayores a 1 año en el grupo de *BES*, fundamentalmente a través de la reducción del reinfarto del vaso diana y *TLR*. No hubo diferencias en mortalidad. Tampoco en lo que respecta a la TS, aunque la tendencia fue favorable a los *BES* (0.9% vs 2.1%;  $p=0.10$ )<sup>41</sup>.

Los hallazgos de estos ensayos clínicos son consistentes con los resultados de un meta-análisis en el que se obtuvo que los *EES* se asociaban con una menor tasa de TS que los *BMS* y los *PES* a 1 año de seguimiento. Además, respecto a los *PES*, los *EES* se asociaban a menor tasa de eventos clínicos (muerte cardiaca o reinfarto)<sup>42</sup>.

Pese a los buenos resultados mostrados con los *stents* de segunda generación a corto y medio plazo en el contexto del SCACEST, existen todavía pocos datos de su resultado a largo plazo. Recientemente se ha publicado los resultados del estudio EXAMINATION a 5 años de seguimiento. En el objetivo primario del estudio (mortalidad total, reinfarto o revascularización por cualquier causa) los *EES* fueron

superiores a los *BMS* (*hazard ratio* [HR] 0.80; intervalo de confianza [IC] 95% 0.65-0.98;  $p=0.033$ ) fundamentalmente a costa de una reducción significativa de mortalidad por todas las causas y una reducción no significativa de revascularización por cualquier causa. Esta reducción de mortalidad por todas las causas fue atribuible, fundamentalmente, a una significativa reducción de mortalidad no cardiovascular, contrariamente a lo esperable. Aunque se desconoce la explicación para estos resultados, los autores plantean la hipótesis de que la menor tasa de revascularización y de TS iniciales con los *EES* se podría traducir en mejor preservación del miocardio y menos complicaciones (fundamentalmente infecciosas) durante los ingresos para la revascularización de los eventos trombóticos. Además de estos resultados en el objetivo primario del estudio, es destacable cómo la superioridad inicial de los *EES* en TS se pierde más allá del segundo año y, a los 5 años, las tasas en ambos grupos son similares (“TS definitiva” 2% vs 2%,  $p=0.25$ ; “TS definitiva o probable” 2% vs 3%,  $p=0.18$ )<sup>43</sup>. También recientemente hemos conocido los resultados del ensayo clínico NORSTENT en el que se aleatorizó a más de 9000 pacientes a *DES* (96% segunda generación) frente a *BMS* en cualquier escenario clínico con un seguimiento clínico de más de 5 años. En este estudio el 26% de los pacientes en ambos grupos tenían un SCACEST. No hubo diferencias en el objetivo primario combinado del estudio (mortalidad total o reinfarto) ni en ambos componentes por separado. El *DES* resultó mejor en cuanto a revascularización de cualquier causa (16.5% vs 19.8%;  $p<0.001$ ). La “TS definitiva” resultó similar entre los grupos (0.8% vs 1.2%, HR 0.64; IC 95% 0.41-1.0;  $p=0.0498$ )<sup>44</sup>.

Con los datos disponibles hasta la fecha con seguimiento a largo y muy largo plazo de los pacientes portadores de *DES* de segunda generación en el SCACEST es

recomendable tener cautela y persistir en la búsqueda continua de nuevas estrategias de revascularización que mejoren el balance entre eficacia y seguridad para el paciente.

### 1.3. BALÓN DE ANGIOPLASTIA LIBERADOR DE FÁRMACO (BLF)

El BLF es una herramienta más en el arsenal de dispositivos que emplea la cardiología intervencionista. Este dispositivo libera un fármaco antiproliferativo al tejido arterial con el que contacta a través de un inflado prolongado en el segmento a tratar. Su objetivo principal es la prevención de la restenosis sin necesidad de implantar un *stent* posteriormente.

El BLF ha probado su eficacia en numerosos escenarios, como la restenosis *intra**stent*<sup>45,46</sup>, la enfermedad de pequeño vaso<sup>47</sup> o en la rama lateral de las bifurcaciones<sup>48</sup>. Todos ellos son escenarios donde el implante de un *DES* no es la opción ideal y puede resultar técnicamente complejo y arriesgado. Las teóricas ventajas del BLF respecto de los *DES* vienen recogidas en la tabla 4. Estas ventajas incluyen: una liberación más homogénea del fármaco a la pared del vaso, ya que todo el balón está impregnado con el fármaco y no solo los *struts* del *stent*; una mayor concentración de fármaco en el momento del daño endotelial, con mayor efecto en el momento inicial de la nueva formación de neoíntima; la ausencia de un polímero, que puede disminuir la inflamación crónica y la trombosis, y con ello la necesidad de doble antiagregación prolongada; el respeto de la anatomía original del vaso; y la posibilidad de tratar lesiones donde la liberación de un *stent* es técnicamente imposible (enfermedad de pequeño vaso)<sup>49</sup>.

Los BLF son balones semicompliantes de angioplastia cubiertos con un fármaco antiproliferativo. Actualmente la mayoría de BLF aprobados utilizan como

fármaco el paclitaxel por sus características lipofílicas y su retención en el tejido endotelial. El paclitaxel se une a la subunidad  $\beta$ -tubulina de los microtúbulos y ejerce un efecto muy potente dosis dependiente sobre la proliferación y migración de las células del músculo liso arterial. De esta manera combate la hiperplasia neointimal. Resultados de laboratorio han mostrado que incluso un contacto breve entre los compuestos de taxol y las células del músculo liso arterial pueden inhibir la proliferación de éstas durante un largo periodo de tiempo, sugiriendo que la liberación prolongada de fármacos que consigue el polímero de los *DES* pudiera no ser necesaria<sup>50</sup>. La concentración óptima de paclitaxel está alrededor de  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Aunque hoy en día el paclitaxel es el único fármaco utilizado en los BLF, sí se han empleado diferentes excipientes para intentar incrementar su solubilidad. De esta manera, los BLF disponibles en el mercado son combinaciones de un balón, paclitaxel y métodos diferentes de recubrimiento. Los diferentes métodos para cargar el fármaco en el balón van desde el spray, la inmersión, el empleo de nanopartículas o la impresión del fármaco en la superficie del balón. Estas diferencias hacen que no todos los BLF tengan un comportamiento in vivo similar<sup>51</sup>.



**Tabla 4.** Comparación teórica entre el BLF y el *DES*: ventajas e inconvenientes.

	<b>BLF</b>	<b><i>DES</i></b>
<b>Tipo de fármaco</b>	Fundamentalmente paclitaxel	Varios
<b>Dosis de fármaco</b>	Alta: 300-600 µg	Baja: <100-200 µg
<b>Retención del fármaco</b>	Incrustado, impreso	A través de un polímero
<b>Plataforma de liberación del fármaco</b>	Balón	Armazón del <i>stent</i>
<b>Distribución del fármaco</b>	Superficie del balón	<i>Struts</i> del <i>stent</i>
<b>Cinética de liberación</b>	Liberación rápida	Lenta y controlada
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respeto de la anatomía original del vaso</li> <li>- Liberación homogénea del vaso a la pared del vaso</li> <li>- Concentraciones elevadas de fármaco en el momento del daño vascular</li> <li>- Liberación del fármaco local en un periodo corto de tiempo</li> <li>- Evita la inflamación crónica por la ausencia de un polímero</li> <li>- Reduce la necesidad de doble antiagregación</li> <li>- Mejor perfil en arterias de pequeño tamaño</li> <li>- Mayor facilidad de navegación, cruce de lesión y liberación por la presencia de solo un balón</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soporte mecánico que reduce el <i>recoil</i> (retroceso de la pared vascular)</li> <li>- Menos dosis de fármaco liberada a la circulación sistémica</li> <li>- Eficacia demostrada en múltiples indicaciones</li> <li>- Capaz de tratar disecciones</li> </ul>

Abreviaturas: BLF, balón liberador de fármaco. *DES*, *drug eluting stent*.

### 1.3.1. Experiencia del balón liberador de fármaco en la angioplastia primaria

Prescindir del implante de un *stent* en el tratamiento de una placa ulcerada con abundante material trombótico en el contexto del SCACEST podría tener potenciales ventajas que se han comentado con anterioridad. La estrategia de emplear un BLF en la AP ha sido probada en varios estudios. El estudio piloto PAPP-A evaluó la seguridad y factibilidad del empleo del BLF (Pantera® Lux, Biotronik, Berlín, Alemania) tras aspirar el trombo y predilatar adecuadamente, sin implantar un *stent*. Al año de seguimiento y con 100 pacientes reclutados, solo se objetivaron 5 eventos cardiovasculares mayores (MACE): 2 muertes cardíacas y 3 *TLR*<sup>52</sup>.

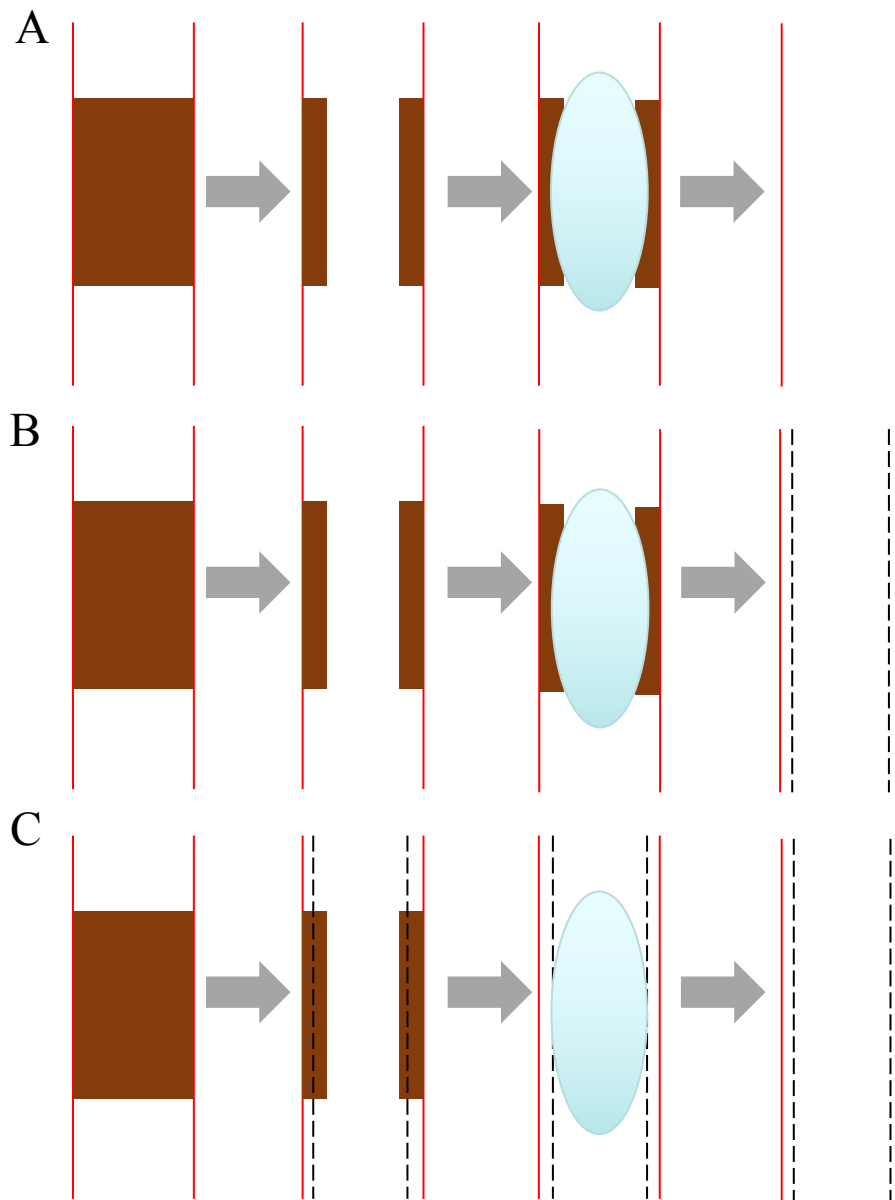
De forma similar, el grupo de trabajo DEB-AMI ha publicado los resultados de diferentes estrategias de empleo del BLF en el SCACEST. El DEB-AMI *trial* fue un estudio no controlado (no publicado, presentado en el congreso EuroPCR 2011, París) que empleó únicamente el BLF Sequent Please® (B. Braun Melsungen, Berlín, Alemania). La pérdida luminal tardía (en inglés *LLL*, *late lumen loss*) a los 9 meses fue de 0.48 mm, con tasas de *TVR* inaceptables (17%) y 6% de trombosis del vaso a 1 año<sup>53</sup>. El siguiente estudio del grupo, el DEB-AMI *study*, empleó un BLF de segunda generación (DIOR®, Eurocor GmbH, Bonn, Alemania). Este estudio aleatorizado de 150 pacientes comparó 3 estrategias de revascularización: solo *BMS*, BLF más *BMS* o *DES* tras aspiración del trombo. Los resultados en el objetivo primario del estudio (*LLL*) fueron mejores con el *DES*, y ni siquiera la estrategia BLF más *BMS* demostró superioridad angiográfica frente a solo *BMS* (*BMS* 0.74±0.57 mm, BLF más *BMS* 0.64±0.56 mm, y *DES* 0.21±0.32 mm,  $p<0.01$ )<sup>54</sup>. La última aportación del grupo ha sido un cuarto brazo de tratamiento no aleatorizado, empleando la estrategia de solo

BLF pero con el de segunda generación (DIOR<sup>®</sup>, Eurocor GmbH, Bonn, Alemania). Los resultados en cuanto al *LLL* fueron similares a los obtenidos con solo *BMS* y BLF más *BMS*, pero inferiores nuevamente al *DES* (solo BLF  $0.51\pm 0.59$  mm, *BMS*  $0.74\pm 0.57$  mm, BLF más *BMS*  $0.64\pm 0.56$  mm,  $p=NS$ ; y *DES*  $0.21\pm 0.32$  mm,  $p<0.01$ )<sup>55</sup>.

El último de los trabajos en este campo fue publicado en 2015 por Ho et al. Se trata de un registro de 89 pacientes con SCACEST tratados con la estrategia inicial de solo BLF (Sequent Please<sup>®</sup>, B. Braun Melsungen, Berlín, Alemania) y con seguimiento a 30 días. En este registro hubo tan solo un 4% de angioplastia de rescate con *stent*. No hubo ningún caso de cierre precoz de la arteria, y no hubo casos de *TLR* o *TVR* en ese periodo de seguimiento<sup>56</sup>.

En resumen, ninguna de las estrategias probadas hasta el momento con el BLF ha mostrado beneficio en el SCACEST frente a las terapias habituales. Con los datos obtenidos el BLF podría ser una alternativa en aquellos pacientes con contraindicaciones al implante de un *stent* o para la doble antiagregación prolongada. Sin embargo, la combinación de un *BMS* con las teóricas ventajas de la impregnación de la pared del vaso a posteriori con un BLF no ha sido probada en este escenario y podría proporcionar un beneficio adicional en los pacientes con SCACEST (figura 2).

**Figura 2.** Estrategias de empleo del BLF probadas en el SCACEST. A, estrategia PAPP-A<sup>52</sup>, Ho et al<sup>56</sup> y 4º brazo DEB-AMI<sup>55</sup> con solo BLF. B, estrategia DEB-AMI con predilatación con BLF y posterior implante de *BMS*<sup>54</sup>. C, estrategia probada en este estudio con implante de *BMS* más postdilatación con BLF.



Abreviaturas: BLF, balón liberador de fármaco. SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. *BMS*, *bare metal stent*.

#### 1.4. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La *OCT* es una técnica de imagen intracoronaria con un importante desarrollo en los últimos años. Mientras que la ecografía intracoronaria (en inglés *IVUS*, *intravascular ultrasound*) utiliza ultrasonidos para producir imágenes de la arteria, la *OCT* utiliza ondas de luz con una longitud de onda en torno a los 1300 nm. De esta forma obtiene una resolución axial de unas 10 micras (10 veces mayor que la del *IVUS*). Sin embargo, la penetración en el tejido está limitada a 1.5-2 mm. En la tabla 5 se compara las principales características de las dos técnicas diagnósticas de imagen intracoronaria más empleadas en la actualidad.

Desde el punto de vista conceptual la *OCT* es una técnica análoga al *IVUS*, dado que se utiliza el tiempo de retraso de la luz emitida para generar la información espacial. La intensidad de luz recibida se mide y se traduce en una escala de grises permitiendo la creación de la imagen. La velocidad de la luz es mucho mayor que la del sonido por lo que se requiere un interferómetro para medir la luz reflejada. El interferómetro divide la luz en dos ramas: una de referencia y una de muestra que se dirige al tejido. Cuando la luz procedente de ambas ramas (señal de interferencia o “interferograma”) se mide y se compara es posible determinar las propiedades ópticas del tejido<sup>57</sup>.

La *OCT* ha experimentado un gran avance tecnológico en los últimos años. Los antiguos equipos que empleaban la tecnología “Dominio-tiempo” han dado paso a la tecnología “Dominio-Fourier”. La diferencia fundamental entre ambas está en la

velocidad de adquisición de imágenes. Hoy día se puede realizar el *pullback* a alta velocidad, y esto ha simplificado mucho el procedimiento<sup>58</sup>. El aumento de la velocidad del *pullback*, hasta 20 mm/seg con el sistema C7XR (St Jude Medical, Lightlab Inc. Westford, Massachusetts, EEUU), permitió cambiar a una técnica no oclusiva en la que la sangre se desplaza del interior del vaso inyectando contraste. Con una inyección corta de contraste de 2-3 segundos, similar a la que realizamos para una angiografía coronaria, se pueden adquirir imágenes de un segmento largo de la arteria.

Aunque la OCT es una técnica relativamente nueva y está ligada de manera muy marcada al terreno de la investigación, ya son muchas las aplicaciones clínicas hoy en día más allá de la evaluación del resultado de la implantación del *stent*, que es el fundamento de este trabajo. Las principales áreas de utilización se describen brevemente a continuación:

- Evaluación de la severidad de la estenosis coronaria, donde presenta una eficiencia moderada para detectar estenosis funcionalmente significativas y con valores de corte por debajo del establecido para el *IVUS*<sup>59</sup>.

- La caracterización de la placa coronaria, donde ha abierto un mundo nuevo de posibilidades en cuanto a la composición de la placa (placa fibrosa, fibrocalcificada y lipídica). Ha permitido la evaluación de la cápsula fibrosa que recubre a las placas con un núcleo lipídico-necrótico grande, mostrando buena correlación con la histología<sup>60</sup>. Estas placas son las que con mayor frecuencia dan lugar a los síndromes coronarios agudos<sup>61</sup>.

- La identificación de la causa de los síndromes coronarios agudos. La *OCT* permite identificar con mucha precisión la presencia de placas rotas y trombo (blanco o rojo en función de la composición)<sup>62</sup>. También detecta la erosión, el nódulo calcificado y, en menor medida, la disección coronaria espontánea como causas de eventos coronarios agudos<sup>63,64</sup>.

**Tabla 5.** Comparación de las características técnicas y utilidad del *IVUS* y la *OCT*.

	<i>IVUS</i>	<i>OCT</i>
Resolución axial ( $\mu\text{m}$ )	100-150	10
Área de escaneado (mm)	10-15	7
Profundidad (mm)	4-8	1.5-2
Requiere desplazar sangre del vaso	No	Sí
<b>Caracterización tisular</b>		
Intraluminal	+	++
Intramural	++	+
Trombo	-	+++
Calcificación	++	+++
Caracterización de placa	++	++

*IVUS*, intravascular ultrasound (ecografía intracoronaria). *OCT*, optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica).



#### 1.4.1. La *OCT* para la evaluación del resultado del implante del *stent*

Esta técnica permite analizar de forma muy detallada la interacción entre el *stent* y la pared del vaso tanto de forma aguda como en el seguimiento. Fundamentalmente la *OCT* permitirá evaluar la aposición del *stent*, el daño en la pared vascular y el recubrimiento por tejido en el seguimiento.

##### 1.4.1.1. Aposición del *stent*

Mediante la *OCT* se puede evaluar con gran precisión la superficie endoluminal de los *struts* y esto permite valorar la aposición del *stent* a la pared del vaso, tanto en el momento inmediato del implante como en el seguimiento. Se considera mala aposición si la distancia desde la superficie endoluminal del *strut* hasta la pared del vaso es mayor que el grosor del metal (*BMS*) o la suma de metal y polímero en los *DES* que empleen esta plataforma de liberación del fármaco<sup>65</sup>. La mala aposición puede ser persistente, si ya se encontraba desde el implante, o adquirida cuando aparece en el seguimiento. La *OCT* ha permitido conocer que este fenómeno es más frecuente en los pacientes tratados con AP que en los pacientes con implante de *stent* por angina estable<sup>66</sup>. La mala aposición temprana se resuelve, en la mayoría de los casos, a los 6 meses de seguimiento con los *EES*<sup>67</sup>. Sin embargo, la importancia de este fenómeno radica en que su persistencia o aparición tardía es uno de los principales predictores de “TS muy tardía” como han demostrado algunos estudios<sup>68,69</sup>.

#### 1.4.1.2. Daño en el endotelio vascular

El implante de un *stent* lesiona en cierta medida el endotelio vascular. Los diferentes tipos de lesión son: prolapso de tejido, que es la protrusión de tejido entre los *struts* adyacentes sin ruptura de la superficie luminal; la disección *intrastent*, como la ruptura o discontinuidad de la superficie luminal en el segmento dentro del *stent*; y la disección del borde del *stent*, que se define como la ruptura o discontinuidad de la superficie luminal en los bordes del *stent*. La incidencia de estos efectos es muy alta tras el implante de un *stent* y no parece tener una correlación clínica con eventos a corto plazo.

#### 1.4.1.3. Recubrimiento endotelial del *stent*

La alta resolución de la OCT permite evaluar si los *struts* están recubiertos por tejido. La presencia de *struts* no recubiertos por endotelio es uno de los factores que se ha relacionado con la TS en estudios con anatomía patológica<sup>17</sup>. Hallar *struts* no cubiertos por tejido en el SCACEST era más frecuente con los *DES* de primera generación que con los *BMS*<sup>70,71</sup>. Datos recientes en este mismo contexto han mostrado que también los *EES* presentan un mayor porcentaje de *struts* no cubiertos a los 5 años de seguimiento<sup>72</sup>. La capacidad de esta técnica para acercarse al estudio de reendotelización del *stent* in vivo la hace especialmente atractiva en la evaluación de cualquier nuevo dispositivo o técnica de revascularización.

De la misma forma la OCT aporta información respecto a las causas de restenosis y permite visualizar el tejido restenótico con un grado de detalle que no era

accesible con el *IVUS*. La *OCT* diferencia entre las estructuras del tejido (homogéneo, heterogéneo o en capas) y su reflectividad (alta o baja). Puede identificar también microvasos. Además, esta técnica ha permitido conocer mejor el proceso de neoaterosclerosis en el seguimiento a largo plazo. Este fenómeno representa una vía común de fallo del *stent* a largo plazo, tanto para *BMS* como para *DES*, y se asocia a fenómenos de restenosis y TS tardía<sup>35,69,70</sup>.

## 1.5. RESULTADOS GLOBALES DEL ESTUDIO PEBSI

El PEBSI es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, multicéntrico, simple ciego a partir del cual se ha realizado el estudio de esta tesis. El objetivo de este estudio fue analizar los resultados angiográficos de una estrategia de revascularización hasta ahora no probada en el contexto del SCACEST: implante de *BMS* más postdilatación con BLF. Como comparador se utilizó un grupo control con solo implante de *BMS*. Actualmente está en periodo de reclutamiento el estudio PEBSI II en el que se evaluará la estrategia descrita frente a un grupo comparador que emplea un *DES* con polímero reabsorbible (Orsiro®, Biotronik, Berlín, Alemania).

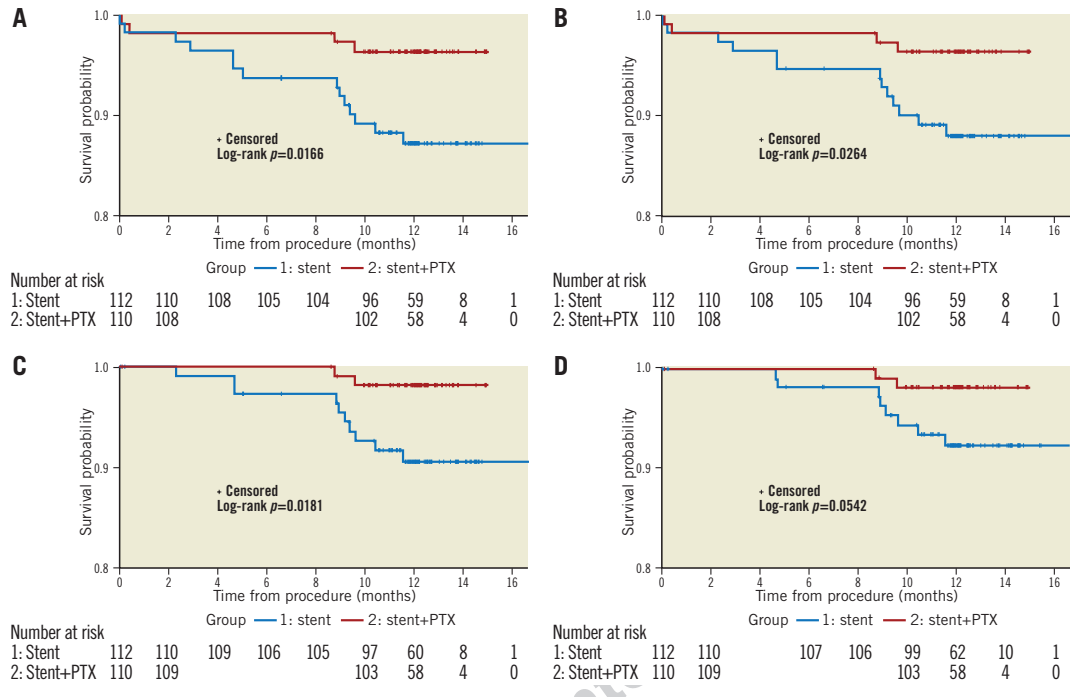
El PEBSI aleatorizó un total de 223 pacientes (grupo *BMS* n=112 vs grupo *BMS* más BLF n=111). El objetivo primario del PEBSI fue el *LLL* a los 9 meses de seguimiento medido con angiografía coronaria cuantitativa (en inglés *QCA*, quantitative coronary angiography). El *LLL* fue favorable a la estrategia *BMS* más BLF (mediana 0.31 mm, rango intercuartílico [RIC] [0.00-0.58] frente 0.80 mm, RIC [0.36-1.26],  $p<0.0001$ ). También lo fue el diámetro luminal mínimo (DLM) a los 9 meses ajustado por el DLM tras la intervención (1.85 vs 2.43 mm,  $p<0.0001$ ) y la restenosis binaria (29.6 vs 2.4%,  $p=0.0003$ ).

En cuanto a los eventos clínicos a un año de seguimiento también la estrategia explorada mostró ventajas frente al *BMS*. El combinado de eventos cardiovasculares (muerte, reinfarto del vaso diana y *TVR*), el fallo del vaso diana (en inglés *TVF*, target vessel failure) y el *TVR* fueron significativamente menores en el grupo intervención

(14 [12.5%] vs 4 [3.6%],  $p=0.02$ ; 13 [11.6%] vs 4 [3.6%],  $p=0.03$ ; y 10 [8.9%] vs 2 [1.8%],  $p=0.02$ , respectivamente). En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia Kaplan-Meier para el combinado de eventos cardiovasculares a 1 año y otros componentes individuales del objetivo combinado<sup>73</sup>.

La conclusión del estudio PEBSI es que la estrategia *BMS* más BLF mostró superioridad angiográfica a la estrategia solo *BMS*. Esta superioridad se traduce además en una reducción de eventos clínicos isquémicos con una baja tasa de complicaciones al año de seguimiento.

**Figura 3.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de objetivos clínicos a 1 año de seguimiento del ensayo clínico PEBSI. A) Combinado de muerte, infarto del vaso diana y revascularización del vaso diana (*TVR*). B) Fallo del vaso diana (*TVF*). C) Revascularización del vaso diana (*TVR*). D) Revascularización de la lesión diana (*TLR*). Reproducido de García-Touchard A et al<sup>73</sup>.



## 2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

### 2.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL:

El empleo de una nueva estrategia de revascularización coronaria en la AP basada en el implante de un *BMS* y postdilatación con un BLF presenta parámetros subrogados de seguridad similares a los de los *BMS*, y resulta más eficaz que éstos en la inhibición de la proliferación neointimal. La estrategia pretende alcanzar los potenciales beneficios de seguridad de los *BMS* y la eficacia de los *DES*.

### 2.1. HIPÓTESIS OPERATIVA:

1. La cicatrización de endotelio vascular a medio plazo con esta estrategia de revascularización valorada con *OCT* a nivel del *strut* no es diferente a la observada en pacientes a los que solo se les implanta un *BMS*.
2. La capacidad para inhibir la proliferación neointimal y, como consecuencia, la restenosis en el seguimiento es mayor con esta nueva estrategia que con el implante de solo un *BMS*.

### 3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

#### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar parámetros de seguridad y eficacia mediante *OCT* a los 9 meses de seguimiento de una novedosa estrategia de revascularización coronaria percutánea en pacientes con SCACEST, basada en el implante de un *BMS* seguido de postdilatación con un balón liberador de fármaco.

#### 3.1. OBJETIVOS CONCRETOS:

1. Analizar mediante *OCT* el proceso de re-endotelización del *stent* a los 9 meses de seguimiento con esta estrategia frente al grupo control: porcentaje de *struts* no cubiertos por lesión, longitud máxima del segmento con *struts* no cubiertos y grosor neointimal de los *struts* cubiertos.
2. Estudiar mediante *OCT* la aposición del *stent* a los 9 meses de seguimiento con esta estrategia frente al grupo control, evaluando la frecuencia de *struts* mal aposicionados por lesión, la longitud máxima del segmento con *struts* mal aposicionados y la distancia máxima de mal aposicionamiento del *strut*.
3. Estudiar la eficacia de la nueva estrategia mediante *OCT* para reducir la proliferación neointimal a los 9 meses de seguimiento a través de mediciones de área, volumen y el porcentaje de estenosis coronaria.
4. Valorar la correlación entre los resultados de *OCT* y la angiografía



coronaria cuantitativa a los 9 meses de seguimiento.

5. Establecer si la estrategia estudiada ofrece beneficios clínicos frente a la estrategia habitual en el seguimiento a medio plazo.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio PEBSI-*OCT* es un sub-estudio del ensayo clínico PEBSI. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de ética de todos los centros participantes. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron y dieron su consentimiento informado. Además de la monitorización independiente en cada centro participante, un Comité independiente de Eventos Clínicos, ciego al tratamiento asignado, adjudicó los eventos clínicos acontecidos. Por último, una Junta de Control de la Privacidad de los Datos, también independiente y ciega al tratamiento asignado, evaluó el estudio con regularidad durante todo el periodo de investigación.

### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

El PEBSI es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado y simple ciego. La población objeto del sub-estudio PEBSI-*OCT* estuvo formada por los primeros pacientes consecutivos incluidos en tres de los centros participantes en el estudio PEBSI (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Hospital Universitario Clínico San Carlos y Hospital *Clinic i Provincial*) hasta alcanzar un 20% del total de la muestra calculada. Esta subpoblación de pacientes fue estudiada, de forma adicional con *OCT* a los 9 meses del seguimiento.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes mayores de 18 años.

- SCACEST de menos de 12 horas de duración con indicación de AP.

El SCACEST se definió como el cuadro clínico con síntomas de ángor, elevación del segmento ST en el electrocardiograma de al menos 1 mm en dos o más derivaciones contiguas, o un bloqueo de rama izquierda de nueva aparición, o un infarto de miocardio de localización posterior con evidencia angiográfica de una lesión culpable única en el vaso diana.

Los criterios de exclusión clínicos fueron:

- Pacientes en shock cardiogénico.
- Expectativa de vida inferior a 12 meses.
- Mujeres embarazadas o en edad fértil con posibilidades de embarazo en el primer año tras el SCACEST.

Los criterios de exclusión relacionados con el procedimiento fueron:

- Lesión mayor del 50% en el tronco coronario izquierdo no protegido.
- Lesiones en bifurcación, con la rama lateral mayor de 2.5 mm de diámetro.
- Casos de TS.
- Lesiones con una longitud mayor de 30 mm (exceden la longitud mayor disponible para el BLF empleado).
- Diámetros de referencia del vaso culpable menores de 2.5 mm o mayores de 4 mm.
- Más de una estenosis grave en la misma arteria coronaria.
- Pacientes susceptibles de revascularización coronaria quirúrgica en los 30 días posteriores al SCACEST.

- El empleo de *stents* solapados para tratar el segmento de la lesión culpable.

## 4.2. DISPOSITIVOS

Además del material empleado habitualmente para la realización de una AP a discreción del operador (introdutores arteriales, catéteres diagnósticos y guías, guías de angioplastia, aspiradores de trombo etc.) en este estudio se emplearon por protocolo dos dispositivos, que fueron: el balón liberador de paclitaxel (BLP) y el *BMS*.

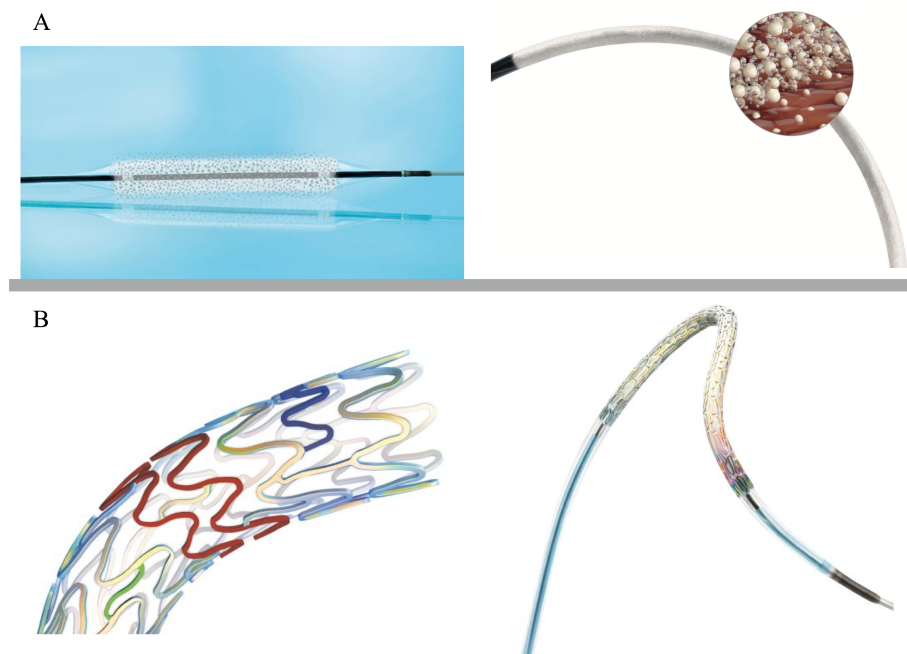
### 4.2.1. Balón liberador de paclitaxel

El BLP empleado en este estudio fue el Pantera Lux® (Biotronik, Berlín, Alemania), un BLF basado en el balón de angioplastia Pantera®. Éste está recubierto con una matriz antiproliferativa y homogénea de paclitaxel de 3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . La estructura microcristalina de paclitaxel se mantiene gracias al empleo de un excipiente biocompatible, el butiril trihexil citrato (BTHC), que permite, además, una transferencia óptima al tejido lesionado. El BTHC se metaboliza en ácido cítrico y alcohol. Para permitir que el fármaco acceda a los pliegues de protección del balón se utiliza una técnica de recubrimiento con micropipeta. El BLP Pantera Lux® estuvo disponible en cinco diámetros (2.0, 2.5, 3.0, 3.5 y 4.0 mm) y longitudes (10, 15, 20, 25 y 30 mm) distintos (figura 4-A).

#### 4.2.2. El *stent*

El *BMS* utilizado en este estudio fue el PRO-Kinetic Energy® (Biotronik, Berlín, Alemania), un *stent* construido en base a una plataforma de una aleación de cromo-cobalto con un grosor de los *struts* de 60 µm y un diseño en doble hélice. Este *stent* tiene además un recubrimiento proBIO de carburo de silicio para mejorar la biocompatibilidad. Este recubrimiento actúa como una barrera de difusión, sellando la superficie del *stent* y reduciendo la liberación de iones. Al proporcionar una barrera contra la liberación de iones, el recubrimiento de carburo de silicio crea una superficie que reduce la agregación plaquetaria al tiempo que facilita la endotelización. El *stent* PRO-Kinetic Energy® estuvo disponible en nueve diámetros (2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 y 5.0 mm) y en diez longitudes (9, 13, 15, 18, 20, 22, 26, 30, 35 y 40 mm) (figura 4-B).

**Figura 4.** Representación gráfica de los dispositivos empleados en este estudio. A, balón liberador de paclitaxel (Pantera Lux®, Biotronik, Berlín, Alemania) inflado sobre el catéter. A la derecha zoom de la estructura microcristalina de paclitaxel que se mantiene gracias al empleo del excipiente butiril trihexil citrato. B, *BMS* (PRO-Kinetic Energy®, Biotronik, Berlín, Alemania). Véase el diseño en doble hélice de los *struts* de cromo-cobalto y 60 µm de espesor que le proporciona una gran flexibilidad para adaptarse a la anatomía más compleja.



### 4.3. PROCEDIMIENTO

#### 4.3.1. Procedimiento intervencionista

El acceso vascular (radial o femoral) fue elegido a discreción del cardiólogo intervencionista en función de las características morfológicas y clínicas del paciente. Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de ácido acetilsalicílico (250 a 500 mg), clopidogrel (600 mg), prasugrel (60 mg) o ticagrelor (180 mg) de acuerdo a las guías de práctica clínica<sup>4</sup>. Entre 70 y 100 unidades/kg de heparina no fraccionada se administraron antes del procedimiento. El uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y los bolos adicionales de heparina no fraccionada para mantener un tiempo de coagulación activada (ACT) mayor de 250 segundos se dejó a discreción del cardiólogo intervencionista. El protocolo del estudio recomendaba el empleo de sistemas de aspiración de trombo manual, con el número de aspiraciones necesarias para retirar la mayoría de carga de trombo. Además, se recomendó el empleo de 100 a 200 µg de nitroglicerina intracoronaria previa al implante del *stent* y el uso de dos proyecciones angiográficas ortogonales para seleccionar adecuadamente el tamaño del mismo. La longitud del *stent* debía cubrir la estenosis en su totalidad y el tamaño del mismo debía ser seleccionado de acuerdo a la proporción 1-1.1/1 entre el diámetro del *stent* y el del vaso en su porción más distal. El cardiólogo intervencionista podía pre-dilatar y/o post-dilatar a discreción antes de la aleatorización.

#### 4.3.2. Aleatorización

Tras el implante exitoso del *stent* (basado en un flujo *Thrombolysis in myocardial infarction [TIMI]* II-III, una estenosis residual menor del 30% y ausencia de complicaciones tras el implante), los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento con una proporción 1:1. El grupo “BMS más BLP” incluyó la post-dilatación con el BLP durante un tiempo de 45 segundos, y el grupo “BMS” no recibió ningún tratamiento adicional. El tipo de tratamiento intervencionista se asignó en cada centro aleatoriamente empleando sobres opacos, sellados y secuencialmente numerados. Los sobres fueron sellados por un empleado de la organización contratada que llevó a cabo el estudio con un código de aleatorización generado por un ordenador. En el grupo de post-dilatación con BLP se permitió el empleo de un solo dispositivo (por ejemplo, para el tratamiento de un segmento de lesión de 30 mm de longitud no se podía emplear dos BLP de 15 mm). Además, se permitió un solo inflado durante 45 segundos. El diámetro del balón Pantera Lux® y la presión alcanzada debieron alcanzar la proporción 1.1/1 del diámetro final del *stent* y estar de acuerdo con las tablas de presión/diámetro recomendadas por el fabricante. La longitud del BLP tenía que ser igual a la longitud del *stent* previamente elegido o ligeramente superior, pero se debía evitar la protrusión del balón más de 2 mm por cada extremo del *stent*. Las tablas empleadas para la elección apropiada del tamaño del BLP de acuerdo al tamaño del *stent* previamente implantado se recogen como material suplementario en el Anexo 1.



#### 4.3.3. Seguimiento

Tras el intervencionismo coronario percutáneo, los pacientes fueron tratados de acuerdo a las últimas guías de práctica clínica<sup>4</sup>. La terapia con doble antiagregación se prescribió durante 12 meses. Todos los pacientes fueron programados para seguimiento clínico a 1, 6 y 12 meses tras el procedimiento, y a los 9 meses para control angiográfico y para la realización del estudio de imagen intravascular con *OCT* en el mismo procedimiento.

#### 4.4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El **objetivo primario** del estudio (de seguridad) fue la diferencia en el porcentaje de *struts* no cubiertos por lesión medido por OCT a los nueve meses de seguimiento entre ambos grupos de tratamiento.

Los **objetivos secundarios** del estudio fueron otros parámetros del estudio de OCT a los 9 meses de seguimiento que hacen referencia tanto a seguridad como eficacia de las estrategias empleadas. Se estudian tres aspectos complementarios entre sí de la respuesta vascular tras el implante de un *stent*: cobertura de los *struts*, mala aposición de los *struts* y estudio cuantitativo de la proliferación neointimal. A continuación, se exponen las variables de OCT que conforman los objetivos secundarios.

- Longitud máxima del segmento con *struts* no cubiertos (mm).
- Grosor neointimal de los *struts* cubiertos (mm).
- Frecuencia de *struts* mal aposicionados por lesión.
- Longitud máxima del segmento con *struts* mal aposicionados (mm).
- Distancia máxima de mal aposicionamiento del *strut* (mm).
- Área luminal mínima y media (mm<sup>2</sup>).
- Porcentaje máximo de estenosis en área transversal.

Además de los objetivos del estudio, y aunque el estudio no estaba potenciado para ello, se analizaron otras variables de eficacia angiográfica y eventos clínicos en

el seguimiento (véanse los apartados 4.6 y 4.7).

## 4.5. ESTUDIO CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

### 4.5.1. Adquisición de imágenes de OCT

Las imágenes de OCT se obtuvieron a los 9 meses de seguimiento tras una inyección intracoronaria de nitroglicerina. El dispositivo empleado para la adquisición de imágenes de OCT fue el sistema *C7 Dragonfly catheter Fourier-Domain®* (LightLab Imaging, Westford, Massachusetts; actualmente manufacturado por St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota). Se adquirió una secuencia de imágenes de OCT del segmento en el que había sido implantado previamente el *stent*, incluyendo al menos 5 mm del vaso nativo proximal y distal al *stent*. La retirada automática del catéter de OCT se realizó a 20 mm/segundo con una velocidad de adquisición de 100 imágenes por segundo mientras la sangre se reemplazaba en el interior del vaso por una inyección continua de contraste iso-osmolar a 37°C a través del catéter guía. Las imágenes fueron almacenadas para el posterior análisis.

### 4.5.2. Análisis de imágenes de OCT

El análisis a posteriori se llevó a cabo por un laboratorio central que empleó un programa informático específico (LightLab Imaging, Westford, Massachusetts). Las imágenes de OCT fueron analizadas por dos expertos, ciegos a la presentación clínica, a las características de la lesión y al tratamiento asignado. El segmento cubierto por *stent* se definió como la región entre la primera y la última imagen con

*struts* visibles en toda la circunferencia. En esta región se seleccionó una imagen transversal cada milímetro (cada 5 *frames*), y se dibujó el contorno de la luz del vaso y del *stent* de forma automática, realizando pequeñas modificaciones cuando fue necesario. El área del *stent* se dibujó sobre la cara endoluminal de los *struts*.

#### 4.5.2.1. Definiciones a nivel del *strut*

Se consideraron *struts* adecuados para el análisis aquellos que tenían una señal hiper-brillante y una sombra perpendicular a la fuente de luz. Se definió como *strut* no cubierto aquel que carecía de una capa de tejido sobre la superficie endoluminal del mismo. El grosor neointimal (GN) se midió desde la superficie endoluminal del *strut* hasta el contorno de la luz del vaso. La aposición incompleta del *stent* o mala aposición se definió como la separación de al menos 60  $\mu\text{m}$  (grosor de los *struts* del *stent* empleado) entre la superficie endoluminal del *strut* y la pared del vaso. Los *struts* localizados en bifurcaciones fueron excluidos para el cálculo del GN.

Todos los *struts* fueron clasificados individualmente y de forma dicotómica en: cubiertos o no cubiertos; y bien o mal aposicionados. El porcentaje de *struts* no cubiertos (objetivo primario) se calculó como la relación entre el número de *struts* no cubiertos/total *struts* analizados x 100.

Además, se cuantificó el número de *struts* embebidos por lesión, la longitud máxima del segmento con *struts* no cubiertos, la distancia máxima de mala aposición del *strut* (distancia máxima desde la superficie endoluminal del *strut* a la pared del vaso), y la longitud máxima del segmento con *struts* mal aposicionados.

#### 4.5.2.2. Definiciones a nivel del *stent*

En cada imagen o corte transversal se obtuvieron las siguientes mediciones: el área luminal ( $\text{mm}^2$ ), el área del *stent* ( $\text{mm}^2$ ) y el área neointimal ( $\text{mm}^2$ ) calculada como: área del *stent* - área luminal, que representa únicamente la neointima dentro de los *struts*. El máximo porcentaje de estenosis en área transversal se calculó como:  $(1 - \text{área luminal} / \text{área del stent en el mismo corte}) \times 100$ . En cuanto a los parámetros volumétricos se calcularon a través de la integral de las áreas de la longitud del *stent*: volumen luminal ( $\text{mm}^3$ ), volumen del *stent* ( $\text{mm}^3$ ) y volumen neointimal ( $\text{mm}^3$ ): volumen del *stent* - volumen luminal. Además, se calcularon los volúmenes normalizados ajustados en función de la longitud del *stent* para facilitar la comparación (volumen / longitud *stent*). El porcentaje de obstrucción neta de volumen se calculó como:  $(1 - \text{volumen luminal} / \text{volumen del stent}) \times 100$ .

#### 4.6. ESTUDIO CON ANGIOGRAFÍA CORONARIA CUANTITATIVA (QCA)

El laboratorio central analizó todas las angiografías utilizando instrucciones estandarizadas y protocolizadas con anterioridad. La QCA se realizó utilizando un programa informático estándar para la cuantificación de imágenes (Medis, Leiden, Holanda). Las personas encargadas de este análisis no estuvieron involucradas en el estudio y fue ciego a la asignación aleatoria de los tratamientos.

Las imágenes pre-procedimiento fueron tomadas antes de la aspiración del trombo. En las imágenes después del procedimiento y en el seguimiento angiográfico a los 9 meses se analizó el segmento del *stent* y 5 mm proximal y distal a los bordes del *stent*. El DLM, la longitud de la lesión, y el diámetro de referencia del vaso se midieron mediante QCA. La ganancia aguda se definió como la diferencia entre el DLM antes y después del procedimiento. La restenosis binaria se definió como la estenosis  $\geq 50\%$  del diámetro del vaso a los 9 meses de seguimiento. La LLL se definió como la diferencia entre el DLM después del procedimiento y a los 9 meses de seguimiento en el mismo segmento del vaso.

#### 4.7. EVENTOS CLÍNICOS

La *TVR* y la *TLR* se definieron de acuerdo con los criterios de la *ARC*<sup>18</sup>. La *TLR* se definió como la revascularización repetida del vaso diana realizada por restenosis u otra complicación de la lesión diana. La lesión diana se definió como el segmento tratado que incluía 5 mm proximal y 5 mm distal al *stent*. La *TVR* se definió como la revascularización repetida en cualquier segmento del vaso diana. El vaso diana se definió como la totalidad del vaso coronario principal, proximal y distal a la lesión diana, que incluye ramas laterales aguas arriba y aguas abajo, además de la propia lesión diana.

La isquemia que conduce a *TLR* o *TVR* se indicó si el paciente tenía una estenosis mayor del 50% y angina, o signos objetivos de isquemia silente tales como un estudio de detección de isquemia positivo o una Reserva de Flujo Fraccional (*FFR*) medida con una guía de presión intracoronaria menor de 0.80. El reinfarto se definió de acuerdo a la definición extendida de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>74</sup>. El *TVF* se definió como el combinado de muerte cardiaca, reinfarto del vaso diana o isquemia que conduzca a *TVR*. La *TS* se clasificó como definitiva, probable o posible, y temprana o tardía, de acuerdo a los criterios *ARC*<sup>18</sup>. Los eventos hemorrágicos se definieron de acuerdo a los criterios *ARC*<sup>75</sup>.

## 4.8. ESTADÍSTICA

### 4.8.1. Cálculo del tamaño muestral

El objetivo primario del estudio fue el porcentaje de *struts* no cubiertos por lesión en el estudio con *OCT* a los 9 meses de seguimiento. El cálculo del tamaño de la muestra se basó en resultados de *OCT* hallados previamente en un estudio aleatorizado realizado en pacientes con SCACEST que testaba una estrategia de predilatación con BLP seguido del implante de un *BMS* (secuencia inversa a la del presente estudio) frente a otros dos grupos (implante solo de *BMS* e implante de *DES*)<sup>54</sup>. En ese trabajo el porcentaje de *struts* no cubiertos por lesión en el grupo de pacientes con BLP más *BMS* fue del 1.13% frente al 0% en el grupo con *BMS* a los 6 meses de seguimiento.

Por tanto, asumiendo un 0.5% de *struts* no cubiertos por lesión tras el tratamiento con *BMS* más BLP teniendo en cuenta que el seguimiento es a 9 meses (mayor que en el estudio previo), con una reducción del 100% tras el tratamiento con solo *BMS* (0% a 6 meses en el estudio anterior), una potencia estadística del 80% y un error alfa de 0.05, se necesitarían al menos 5 pacientes por grupo (tomando como referencia una longitud media de *stent* de 20 mm con aproximadamente 10 *struts* por mm y asumiendo un 15% de pérdidas). Sin embargo, con el fin de aumentar el poder estadístico y disminuir las posibles diferencias en las características basales de los pacientes que podrían influir en el análisis de *OCT*, se decidió aumentar la muestra hasta incluir un 20% de la muestra del ensayo clínico matriz PEBSI.



#### 4.8.2. Análisis estadístico de la muestra

La descripción de variables continuas se ha realizado estimando la media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico. La descripción de variables cualitativas se ha realizado estimando la frecuencia de aparición y el porcentaje. Para la comparación entre tratamientos se han usado las siguientes pruebas estadísticas: para las variables cuantitativas, el test *t* de Student o el test de Wilcoxon en caso de falta de normalidad; y para las variables cualitativas, el test de la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher (si la frecuencia en alguna de las casillas era menor a 5). Para contrastar la normalidad de las distribuciones se ha realizado el test de Shapiro-Wilk. Se consideró un valor estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$  a dos colas. El programa estadístico utilizado ha sido SAS System versión 9.3.

## 5. RESULTADOS

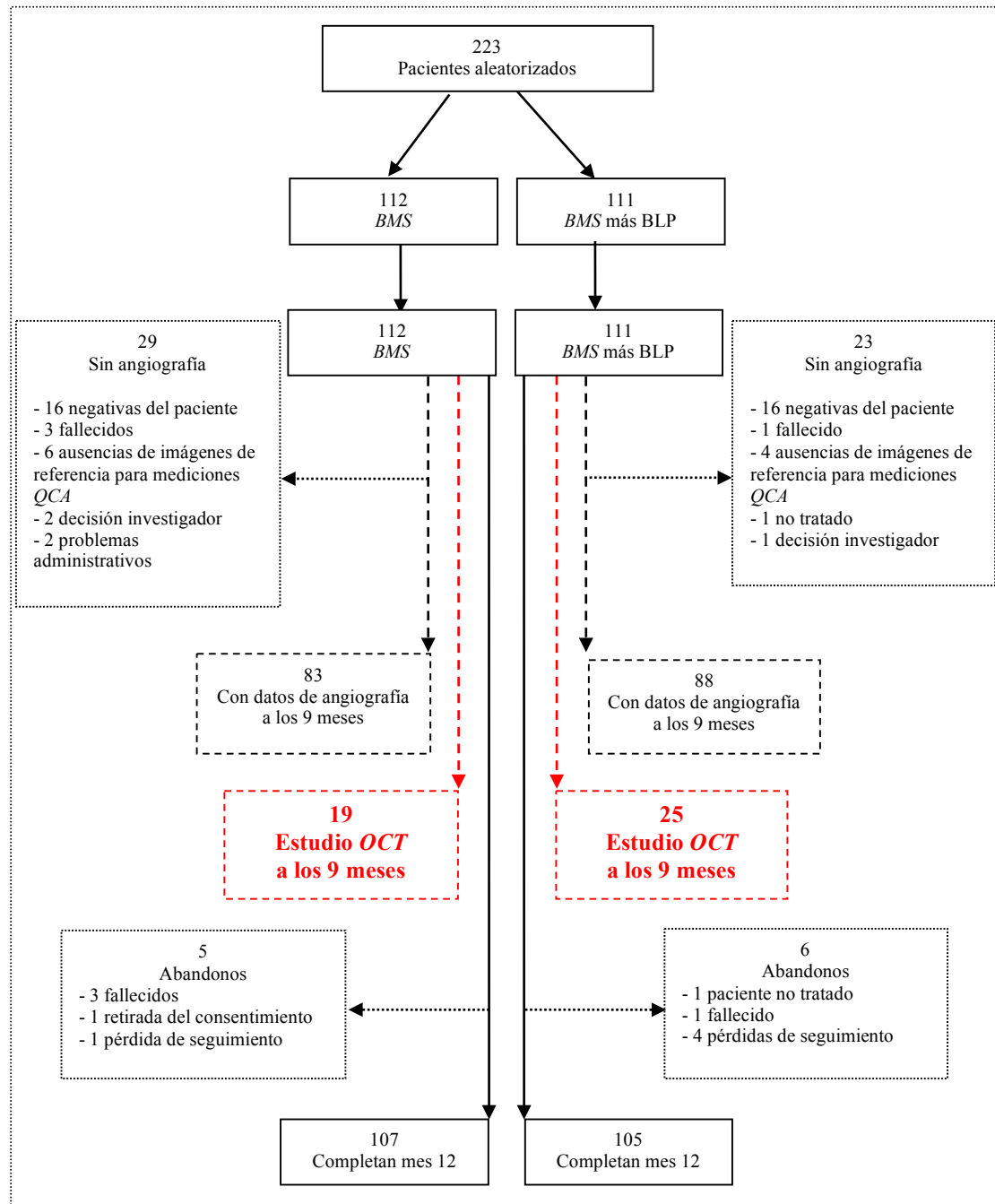
### 5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Desde Abril de 2012 hasta Julio de 2013 se incluyeron en el estudio PEBSI 223 pacientes (112 en el grupo *BMS* y 111 en el grupo *BMS* más BLP). Los primeros 44 pacientes aleatorizados (20% del total de la muestra) constituyeron la población del subestudio de *OCT* (19 en el grupo *BMS* y 25 en el grupo *BMS* más BLP). El diagrama de flujo de los pacientes del estudio se muestra en la figura 5. Los pacientes fueron reclutados de manera equitativa en tres de los centros participantes en el estudio (15 pacientes [34%] en el Hospital *Clínic i Provincial* de Barcelona; 15 pacientes [34%] en el Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid; 14 pacientes [32%] en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid) (Figura 6).

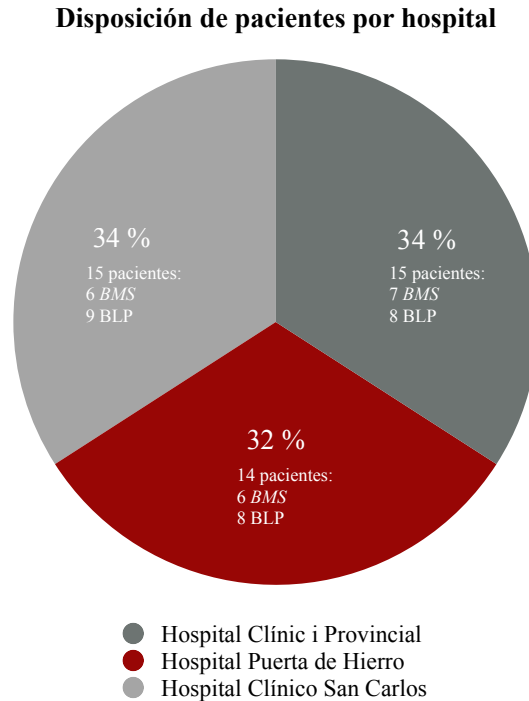
Las características clínicas basales comparadas entre ambos grupos se presentan en la tabla 6. El 84% de los pacientes fueron varones, y la mediana de edad fue similar entre los grupos. La proporción de pacientes con factores de riesgo clásicos se distribuyó homogéneamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tan solo dos pacientes habían presentado un infarto agudo de miocardio previo en el grupo *BMS*, frente a ninguno en el grupo *BMS* más BLP. Ningún paciente del estudio se había sometido a un procedimiento de revascularización coronaria quirúrgica. Por último, en lo referente a la localización electrocardiográfica del infarto, el 47.4% de los pacientes tuvo un infarto anterior,

anteroseptal o anterolateral en el grupo *BMS*, frente al 32% en el grupo *BMS* más BLP (p=0.3).

**Figura 5.** Diagrama de flujo de los pacientes en el estudio PEBSI y subestudio de OCT.



Abreviaturas: *OCT*, tomografía de coherencia óptica. *QCA*, angiografía coronaria cuantitativa.

**Figura 6.** Distribución de pacientes por centro participante y grupo de tratamiento.

Abreviaturas: *BMS*, grupo *BMS* (*bare metal stent*). *BLP*, grupo de *BMS* (*bare metal stent*) más *BLP* (balón liberados de paclitaxel).

**Tabla 6.** Características clínicas basales de los pacientes.

	<b>grupo <i>BMS</i> (n=19)</b>	<b>Grupo <i>BLP</i> (n=25)</b>	<b>p</b>
Edad (años)	63 (50-75)	62 (56-72)	0.971
Sexo (varones)	16 (84.2%)	21 (84%)	1.0
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 (25.4-29.4)	27.6 (26.7-29.0)	0.737
Hipertensión arterial	11 (57.9%)	11 (44.0%)	0.361
Dislipemia	11 (61.1%)	11 (44.0%)	0.268
Hábito tabáquico	14 (73.7%)	22 (88.0%)	0.223
Diabetes mellitus	2 (10.5%)	4 (16.0%)	0.684
Enfermedad arterial periférica	1 (5.3%)	2 (8.0%)	1.0
Infarto de miocardio previo	2 (10.5%)	0 (0.0%)	0.181
ICP previa	2 (10.5%)	1 (4.0%)	0.57
Cirugía revascularización coronaria previa	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0
<b>Localización electrocardiográfica del IM</b>			
Lateral, inferolateral, posterolateral	1 (5.3%)	3 (12.0%)	0.462
Inferior, posterior, ambas	9 (47.4%)	14 (56.0%)	0.57
Anterior, anterolateral, anteroseptal	9 (47.4%)	8 (32.0%)	0.3
Tiempo síntomas-guía (minutos)	253 (108-354)	146 (110-235)	0.22

Los datos están expresados como medianas (rango intercuartílico) o n (%).

Abreviaturas: *BMS*, *bare metal stent*. *BLP*, balón liberador de paclitaxel. *ICP*: intervencionismo coronario percutáneo. *IM*: infarto de miocardio.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS Y DEL PROCEDIMIENTO. EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

Las características angiográficas y del procedimiento se presentan en la tabla 7. De acuerdo con los datos electrocardiográficos, la arteria coronaria Descendente Anterior fue responsable del infarto en el 47.4% de los casos del grupo *BMS*, frente al 32% en el grupo *BMS* más BLP; la arteria coronaria Derecha y la arteria coronaria Circunfleja en el 36.8% vs 52% y 15.8% vs 16%, respectivamente. El acceso radial fue de elección en la mayoría de los casos, empleándose en 38 de los 44 pacientes (86.3%). El flujo *TIMI* basal, el empleo de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y la predilatación de la lesión con balón de angioplastia fue similar entre ambos grupos. Sí hubo una tendencia estadísticamente no significativa a mayor empleo de dispositivos de aspiración de trombo en el grupo *BMS* (94.7% vs 76%,  $p = 0.09$ ).

El diámetro de referencia del vaso medido por *QCA* antes de la intervención fue similar entre ambos grupos (grupo solo *BMS* 2.92 [2.47-3.16] mm vs 2.99 [2.78-3.37] mm,  $p=0.16$ ). Sí hubo una tendencia no significativa a un mayor DLM tras el procedimiento en el grupo *BMS* más BLP (grupo *BMS* 2.56 [2.33-2.76] mm vs grupo *BMS* más BLP 2.76 [2.58-2.95] mm,  $p=0.072$ ). La ganancia aguda después del procedimiento fue similar entre los dos grupos (grupo *BMS* 2.54 [2.31-2.76] mm vs grupo *BMS* más BLP 2.63 [2.34-2.93] mm,  $p=0.59$ ). La longitud del *stent* implantado y el diámetro fue similar entre ambos grupos. No hubo ningún paciente en el grupo *BMS* que precisara postdilatación tras el implante del *stent*. Todos los pacientes en el grupo *BMS* más BLP pudieron ser postdilataados con el BLP. Además, no hubo

necesidad de utilizar ninguna otra técnica intervencionista para liberar el paclitaxel al segmento diana. En el 100% de los pacientes se consiguió un flujo *TIMI* 2-3 al finalizar el procedimiento y ningún paciente tuvo un fenómeno de *no reflow*.

### 5.2.1. Evolución clínica hospitalaria

La evolución clínica de ambos grupos también fue similar, tanto en las cifras máximas de enzima CPK tras el infarto, como en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al alta (grupo *BMS* 50% [40-55] vs grupo *BMS* más BLP 55% [43-60],  $p=0.206$ ). Solo dos pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca en el seno del SCACEST, uno en cada grupo. Tampoco hubo diferencias en cuanto a los regímenes de antiagregación al alta, con predominio de utilización de Clopidogrel como segundo antiagregante (grupo *BMS* 63% vs grupo *BMS* más BLP 84%,  $p=0.114$ ) (tabla 8).



**Tabla 7.** Características angiográficas y del procedimiento.

	<b>grupo BMS (n=19)</b>	<b>grupo BLP (n=25)</b>	<b>p</b>
Arteria responsable del IM			0.317
DA	9 (47.4%)	8 (32.0%)	
CX	3 (15.8%)	4 (16.0%)	
CD	7 (36.8%)	13 (52.0%)	
Flujo <i>TIMI</i> basal			0.504
<i>TIMI</i> 0-1	16 (84.2%)	19 (76.0%)	
<i>TIMI</i> 2-3	3 (15.8%)	6 (24.0%)	
Inhibidores GP IIb/IIIa	11 (57.9%)	10 (40.0%)	0.239
Predilatación con balón	3 (15.8%)	6 (24.0%)	0.504
Aspiración de trombo	18 (94.7%)	19 (76.0%)	0.092
<b>QCA basal</b>			
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2.92 (2.47-3.16)	2.99 (2.78-3.37)	0.16
Diámetro luminal mínimo (mm)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.134
Porcentaje de estenosis	100 (100-100)	100 (100-100)	0.134
Longitud de lesión (mm)	13 (10-20)	15 (12-18)	0.475
Diámetro de <i>stent</i> por lesión (mm)	3.0 (3.0-3.5)	3.0 (3.0-3.5)	0.269
Longitud del <i>stent</i> por lesión (mm)	15 (13-26)	18 (15-20)	0.488
Presión máxima del <i>stent</i> (atm)	15 (13-16)	16 (14-16)	0.376
Diámetro BLP (mm)		3.2 (3.0-3.5)	
Longitud BLP (mm)		20 (15-25)	
<i>No reflow</i>	0 (0%)	0 (0%)	1.0

	<b>grupo <i>BMS</i> (n=19)</b>	<b>grupo <i>BLP</i> (n=25)</b>	<b>p</b>
<i>TIMI</i> final			0.502
<i>TIMI</i> 2	0 (0.0%)	2 (8.0%)	
<i>TIMI</i> 3	18 (100.0%)	23 (92.0%)	
<b>QCA post-procedimiento</b>			
Ganancia aguda (mm)	2.54 (2.31-2.76)	2.63 (2.34-2.93)	0.59
Diámetro luminal mínimo (mm)	2.56 (2.33-2.76)	2.76 (2.58-2.95)	0.072
Porcentaje de estenosis	12 (5-18)	10 (6-14)	0.387

Los datos están expresados como mediana (rango intercuartílico) o n (%).

Abreviaturas: *BMS*, *bare metal stent*. *BLP*, balón liberador de paclitaxel. *IM*, infarto de miocardio. *DA*, arteria descendente anterior. *CX*, arteria circunfleja. *CD*, arteria coronaria derecha. *TIMI*, escala *thrombolysis in myocardial infarction*. *QCA*, *quantitative coronary angiography*.

**Tabla 8.** Evolución y manejo hospitalario.

	<b>grupo <i>BMS</i> (n=19)</b>	<b>Grupo <i>BLP</i> (n=25)</b>	<b>P</b>
CPK total (UI/L)	1422 (629-3500)	1523 (357-3263)	0.712
Clase KILLIP II-III-IV	1 (5%)	1 (4%)	1.0
FEVI (%)	50 (40-55)	55 (43-60)	0.206
<b>Medicación al alta</b>			
AAS 100 mg	19 (100%)	25 (100%)	1.0
Clopidogrel 75 mg	12 (63%)	21 (84%)	0.114
Prasugrel 10 mg	6 (32%)	4 (16%)	0.222
Ticagrelor 90 mg	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Estatinas	19 (100%)	24 (96%)	1.0
Betabloqueantes	16 (84%)	20 (80%)	0.72
IECA/ARA II	17 (90%)	18 (72%)	0.155

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o n (%).

Abreviaturas: *BLP*, balón liberador de paclitaxel; *BMS*, *bare metal stent*; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AAS, ácido acetilsalicílico; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II, antagonista del receptor de la angiotensina II.

### 5.3. RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS (MEDICIÓN CON *QCA*)

Los resultados angiográficos medidos con *QCA* a los 9 meses de seguimiento se muestran en la tabla 9. La *LLL* del *stent* a los 9 meses fue 0.80 (0.49-1.17) mm en el grupo *BMS* frente a 0.32 (0.03-0.57) mm en el grupo *BMS* más BLP ( $p < 0.001$ ). El DLM fue mayor en el grupo *BMS* más BLP (grupo *BMS* 1.93 [0.91-2.19] mm vs grupo *BMS* más BLP 2.44 [2.37-2.75] mm,  $p < 0.001$ ). No hubo ningún caso de restenosis en el borde del *stent*. También la restenosis binaria, el porcentaje de estenosis y la ganancia neta fueron significativamente favorables a la estrategia con postdilatación con BLP.

**Tabla 9.** Resultados de *QCA* a los 9 meses de seguimiento.

	<b>grupo BMS (n=19)</b>	<b>grupo BLP (n=25)</b>	<b>p</b>
Diámetro luminal mínimo (mm)	1.93 (0.91-2.19)	2.44 (2.37-2.75)	<0.001
Pérdida luminal tardía (mm)	0.80 (0.49-1.17)	0.32 (0.03-0.57)	<0.001
Restenosis binaria (%)	7 (37%)	0 (0%)	<0.001
Porcentaje de estenosis	30 (18-54)	14 (9-20)	<0.001
Ganancia neta (mm)	1.89 (0.77-2.19)	2.44 (1.75-2.75)	0.008

Son todas medidas *intrastent*. Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o n (%).

Abreviaturas: *QCA*, *quantitative coronary angiography*. *BMS*, *bare metal stent*. *BLP*, balón liberador de paclitaxel.

#### 5.4. RESULTADOS DE *OCT*

Los resultados del estudio de *OCT* a los 9 meses de seguimiento se muestran en las tablas 10 y 11. Un total de 8782 *struts* fueron analizados (grupo *BMS* 3776 *struts* vs grupo *BMS* más BLP 5006 *struts*), con una media de *struts* estudiados por lesión similar entre ambos grupos (grupo *BMS*  $198.7 \pm 65.6$  *struts* estudiados por lesión vs grupo *BMS* más BLP  $200.2 \pm 51.7$ ,  $p=0.933$ ).

##### 5.4.1. Cobertura de los *struts*. Objetivo primario

La cobertura de los *struts* a los 9 meses de seguimiento fue excelente en ambos grupos, pero mejor en el grupo *BMS* (grupo *BMS*  $0.0 \pm 0.0\%$  de *struts* no cubiertos por lesión vs grupo *BMS* más BLP  $0.5 \pm 1.1\%$ ,  $p=0.03$ ) (figura 7). Los *struts* no cubiertos en el grupo *BMS* más BLP se encontraban aleatoriamente distribuidos a lo largo del *stent*. La longitud máxima de *stent* con *struts* no cubiertos en el grupo *BMS* más BLP fue  $0.5 \pm 1.1$  mm. La mayor parte de los *struts* cubiertos por lesión en ambos grupos se encontraban embebidos y el número de *struts* cubiertos por lesión que protruían fue pequeño y similar con ambas estrategias de tratamiento. En la figura 8 se observa una imagen de *OCT* a los 9 meses de seguimiento de un paciente tratado con *BMS* y postdilataado con BLP en la que se aprecia una adecuada endotelización con una fina capa de neointima y una correcta aposición del *stent*.

#### 5.4.2. Mala aposición de los *struts*

La frecuencia de mala aposición de los *struts* por lesión fue muy baja en ambos grupos (grupo *BMS*  $0.4\pm 1.0\%$  vs grupo *BMS* más BLP  $1.4\pm 3.0\%$ ,  $p=0.32$ ). No hubo agrupación de *struts* mal aposicionados en ninguno de los dos grupos. La longitud máxima de segmento con *struts* mal aposicionados fue de  $0.3\pm 0.8$  mm en el grupo *BMS* frente a  $0.8\pm 1.4$  mm en el grupo *BMS* más BLP ( $p=0.21$ ). La distancia máxima de mala aposición de los *struts* hasta la superficie del vaso fue similar entre los dos grupos de tratamiento (figura 7).

**Tabla 10.** Resultados del estudio de OCT a nivel de los *struts* a los 9 meses de seguimiento.

	<b>Grupo BMS (n=19)</b>	<b>Grupo BLP (n=25)</b>	<b>P</b>
Número de <i>struts</i> analizados por lesión	198.7±65.6	200.2±51.7	0.933
Número de <i>struts</i> analizados por corte transversal	10.4±1.0	10.1±1.1	0.3706
<b>Cobertura de <i>struts</i></b>			
Número de <i>struts</i> cubiertos por lesión	198.7±65.6	199.4±52.1	0.969
Número de <i>struts</i> no cubiertos por lesión*	0.0±0.0	0.8±1.8	0.03
Porcentaje de <i>struts</i> no cubiertos por lesión* (objetivo 1º)	0.0±0.0	0.5±1.1	0.03
Longitud máxima del segmento con <i>struts</i> no cubiertos (mm)*	0.0±0.0	0.5±1.1	0.03
Número de <i>struts</i> cubiertos por lesión embebidos	191.4±76.6	189.4±63.9	0.923
Número de <i>struts</i> cubiertos por lesión que protruyen*	1.1±3.0	2.8±6.1	0.33
Grosor neointimal de los <i>struts</i> cubiertos (mm)*	0.3±0.2	0.1±0.1	<0.001
<b>Aposición de <i>struts</i></b>			
Número de <i>struts</i> bien aposicionados por lesión	197.7±64.0	197.4±50.7	0.989
Número de <i>struts</i> mal aposicionados por lesión*	1.1±3.0	2.8±6.1	0.33
Porcentaje de <i>struts</i> mal aposicionados por lesión*	0.4±1.0	1.4±3.0	0.323
Longitud máxima del segmento con <i>struts</i> mal aposicionados (mm)*	0.3±0.8	0.8±1.4	0.219
Distancia máxima de mal aposicionamiento del <i>strut</i> (mm)*	0.1±0.1	0.1±0.3	0.292

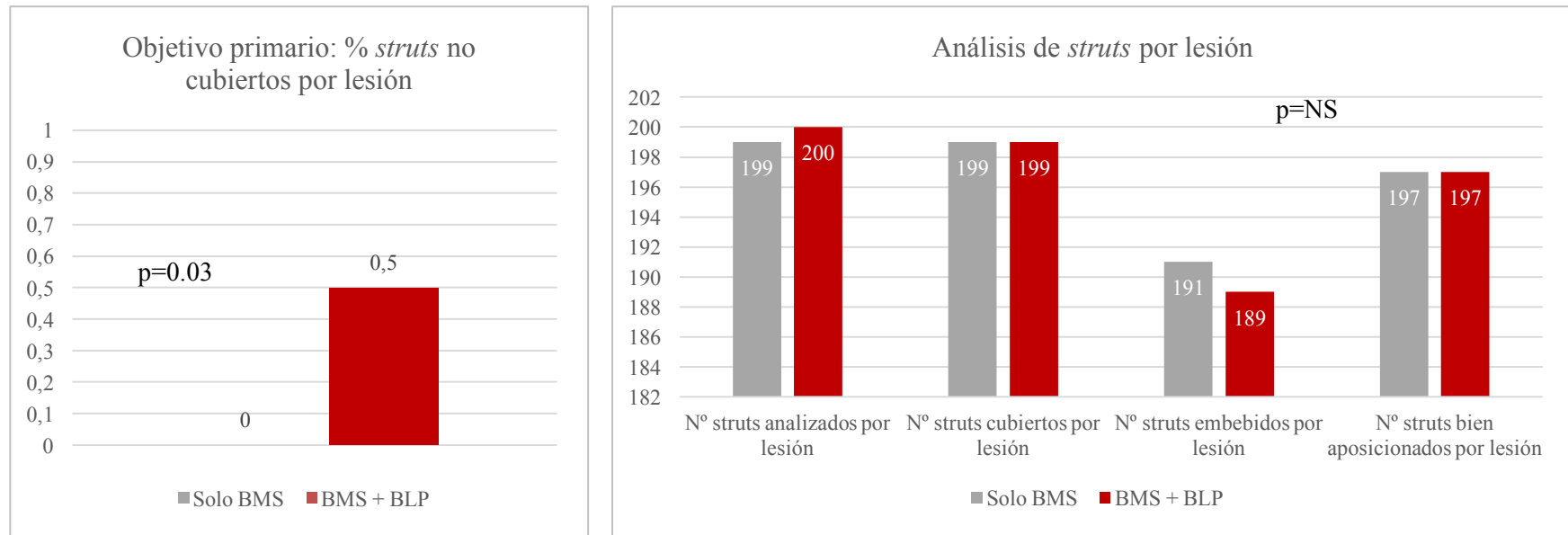
Son todas medidas *intrastent*. Los datos se expresan como media ± desviación estándar. Comparación de medias con test de la T de Student o Test de Wilcoxon para no paramétricos.

\*Test Wilcoxon Rank-sum.

Abreviaturas: BLP, balón liberador de paclitaxel. BMS, bare metal stent.

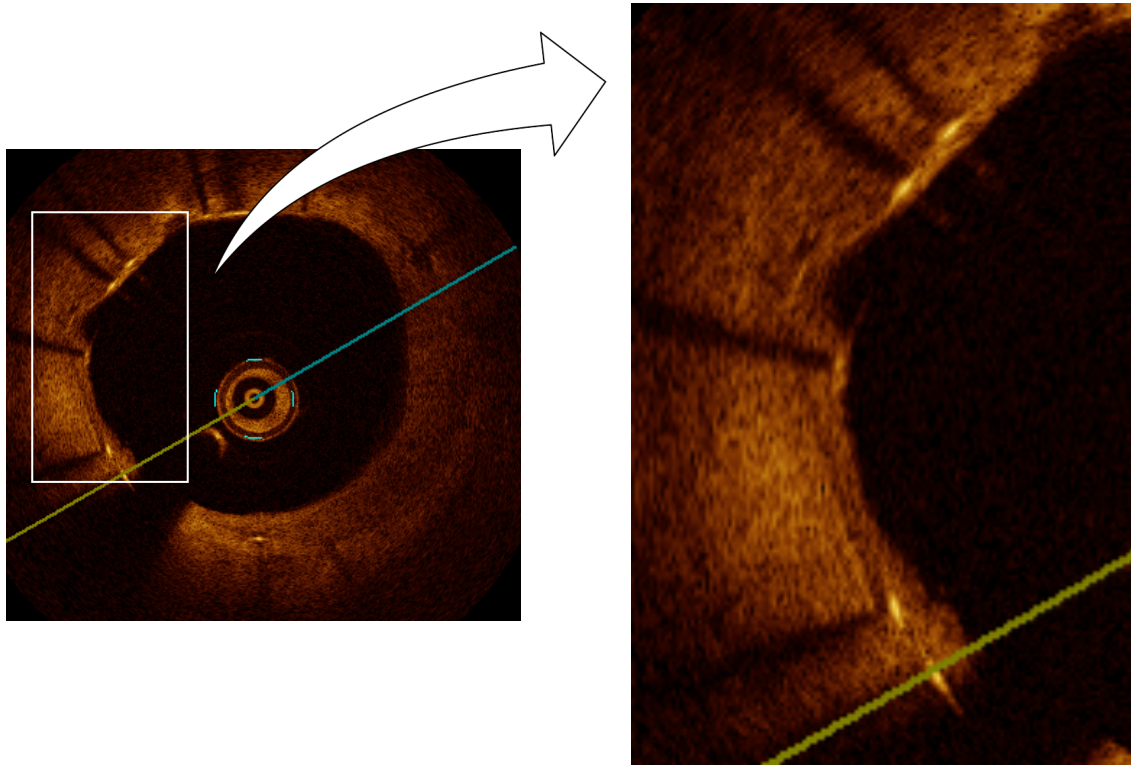


**Figura 7.** Representación gráfica del objetivo primario del estudio y otros análisis de OCT a nivel del strut.



Abreviaturas: OCT, tomografía de coherencia óptica. BMS, bare metal stent. BLP, balón liberador de paclitaxel.

**Figura 8.** Imagen de *OCT* de paciente con *BMS* postdilataado con BLP a los 9 meses de seguimiento. Se observa una adecuada endotelización y aposición del *stent*. Véase en el zoom la fina capa de neointima que tapiza los *struts* hacia la luz del vaso.



Abreviaturas: *OCT*, tomografía de coherencia óptica. *BMS*, *bare metal stent*. BLP, balón liberador de paclitaxel.

#### 5.4.3. Análisis cuantitativo de proliferación neointimal con *OCT*

A los 9 meses de seguimiento, la estrategia de implante de *BMS* más postdilatación con BLP mostró una eficacia superior al implante de solo un *BMS* (figura 9). El área luminal mínima y el área luminal media fueron significativamente mayores en el grupo *BMS* más BLP. Estos resultados fueron concordantes con el volumen luminal normalizado, también superior con la estrategia *BMS* más BLP. El grosor neointimal (GN) fue significativamente menor con la estrategia *BMS* más BLP (grupo *BMS*  $0.3\pm 0.2$  mm vs grupo *BMS* más BLP  $0.1\pm 0.1$  mm,  $p < 0.001$ ). De la misma forma se observó una tendencia a una reducción del volumen neointimal normalizado en el grupo *BMS* más BLP que no alcanzó la significación estadística (grupo *BMS*  $2.21\pm 2.22$  mm<sup>2</sup> vs grupo *BMS* más BLP  $1.53\pm 1.17$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0.19$ ). Por último, la estrategia que empleó *BMS* más BLP presentó un menor porcentaje de estenosis máxima en el área transversal, lo cual es concordante con el resto de los datos obtenidos (grupo *BMS*  $48.7\pm 15.9\%$  de estenosis vs grupo *BMS* más BLP  $28.1\pm 15.4\%$ ,  $p < 0.001$ ). En la figura 10 se muestran dos ejemplos, cada uno correspondiente a un grupo de tratamiento, de evolución angiográfica y su correspondiente estudio de *OCT*.

**Tabla 11.** Resultados del estudio de OCT a los 9 meses a nivel del *stent* (áreas, volúmenes y porcentaje de estenosis).

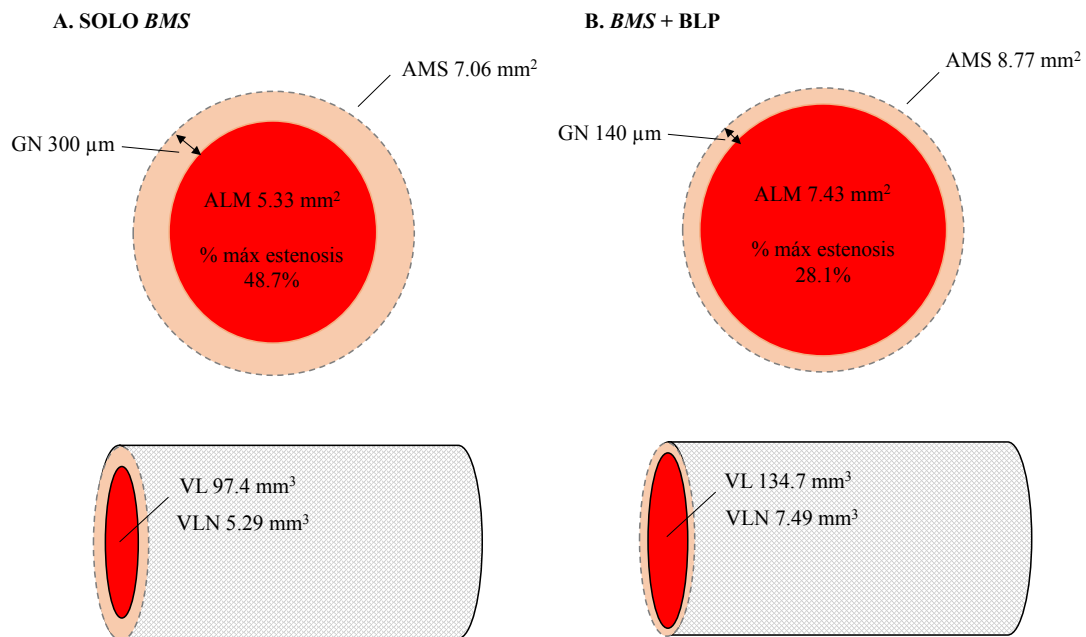
	<b>Grupo BMS (n=19)</b>	<b>Grupo BLP (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Proliferación</b>			
Área luminal mínima (mm <sup>2</sup> )	3.02±1.53	4.70±1.78	0.002
Área luminal media (mm <sup>2</sup> )	5.33±1.93	7.43±2.36	0.003
Porcentaje máximo de estenosis en área transversal	48.7±15.9	28.1±15.4	<0.001
Área mínima <i>stent</i> (mm <sup>2</sup> )	5.96±1.61	7.37±2.18	0.022
Área media <i>stent</i> (mm <sup>2</sup> )	7.06±1.50	8.77±2.56	0.0082
Área media neointimal (mm <sup>2</sup> )	1.72±1.06	1.50±0.88	0.438
<b>Volumetría</b>			
Volumen luminal (mm <sup>3</sup> )*	97.4±56.2	134.7±55.0	0.025
Volumen luminal normalizado (volumen/longitud <i>stent</i> mm <sup>3</sup> )	5.29±2.48	7.49±2.40	0.005
Volumen del <i>stent</i> (mm <sup>3</sup> )*	128.0±61.0	162.1±69.9	0.065
Volumen del <i>stent</i> normalizado (volumen/longitud <i>stent</i> mm <sup>3</sup> )*	6.97±2.31	8.92±2.71	0.019
Volumen neointimal (mm <sup>3</sup> )*	38.3±37.5	29.0±25.7	0.325
Volumen neointimal normalizado (volumen/longitud <i>stent</i> mm <sup>3</sup> )*	2.21±2.22	1.53±1.17	0.199
Porcentaje de obstrucción neta de volumen*	26.0±16.3	17.1±10.8	0.105

Son todas medidas *intrastent*. Los datos se expresan como media ± desviación estándar. Comparación de medias con test de la T de Student o Test de Wilcoxon para no paramétricos.

\*Test Wilcoxon Rank-sum.

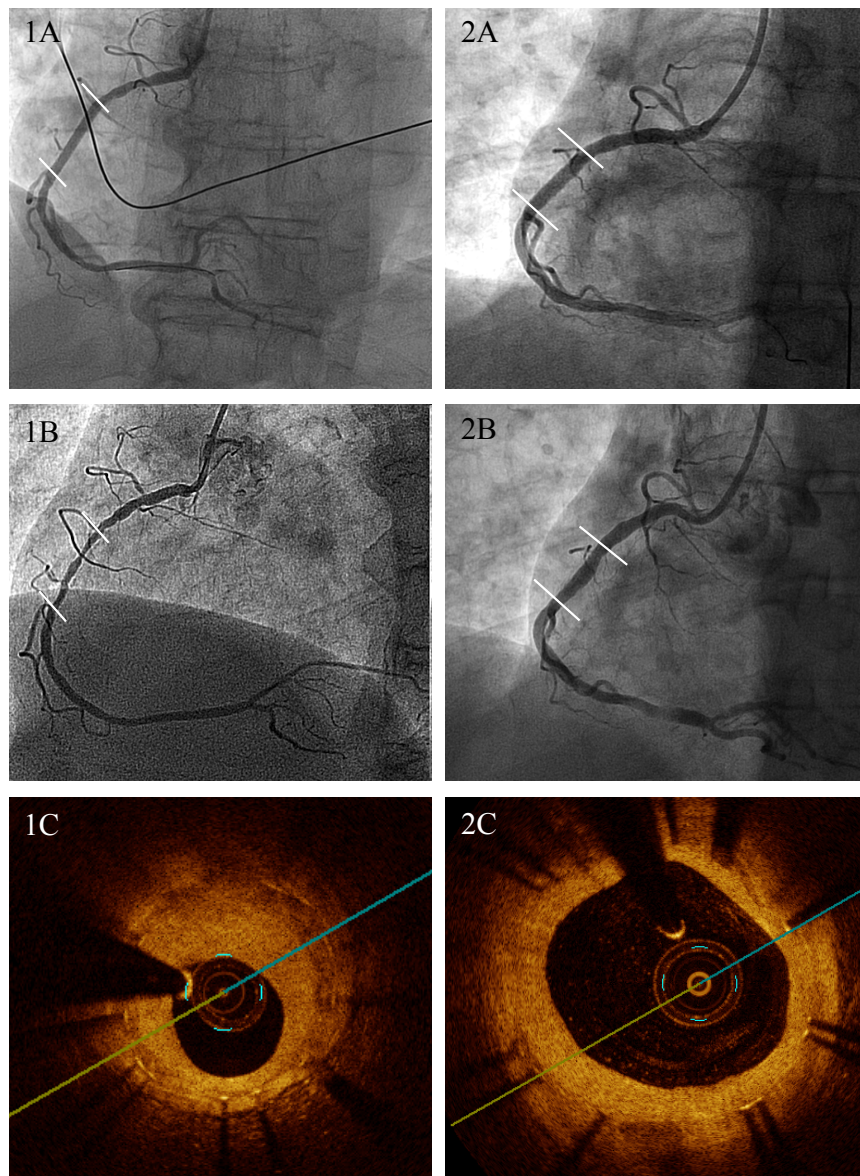
Abreviaturas: BMS, *bare metal stent*. BLP, balón liberador de paclitaxel.

**Figura 9.** Representación gráfica de los principales resultados del estudio cuantitativo de proliferación neointimal realizado con *OCT* a los 9 meses de seguimiento entre los 2 grupos de tratamiento.



Abreviaturas: *BMS*, *bare metal stent*. *BLP*, balón liberador de paclitaxel. GN, grosor neointimal. ALM, área luminal media. AMS, área media del *stent*. VL, volumen luminal. VLN, volumen luminal normalizado.

**Figura 10.** Imágenes correspondientes a dos pacientes tratados con angioplastia primaria. El caso 1(A-C) pertenece al grupo *BMS* y el 2(A-C) al grupo *BMS* más postdilatación con BLP. Los paneles 1A-2A muestran la coronariografía basal con buen resultado angiográfico tras la AP. En los paneles 1B-2B a los 9 meses de seguimiento se observan signos de restenosis angiográfica en el caso 1 y no en el 2. Por último, las imágenes de *OCT* 1C-2C muestran ambos *stents* con los *struts* embebidos en el tejido y mayor proliferación neointimal con menor área luminal en el caso 1.



Abreviaturas: AP, angioplastia primaria. *BMS*, *bare metal stent*. BLP, balón liberador de paclitaxel. *OCT*, tomografía de coherencia óptica.

## 5.5. EVENTOS CLÍNICOS A 1 AÑO DE SEGUIMIENTO

Todos los pacientes completaron el seguimiento clínico a 1 año. Los resultados se muestran en la tabla 12. El estudio no estaba potenciado para detectar eventos clínicos. En esta muestra del estudio de *OCT* tan solo dos pacientes en el grupo *BMS* requirieron *TVR* mientras que uno lo hizo en el grupo *BMS* más BLP. No hubo ningún caso de muerte, reinfarto, accidente cerebrovascular agudo, TS o hemorragia que requiriera transfusión en ninguno de los dos grupos.

**Tabla 12.** Eventos clínicos al año de seguimiento.

	<b>grupo BMS n=19</b>	<b>grupo BLP n=25</b>	<b>p</b>
Mortalidad total	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Mortalidad cardiaca	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Reinfarto	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Reinfarto del vaso diana	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Isquemia que precise TVR	2 (11%)	1 (4%)	0.57
Isquemia que precise TLR	1 (5%)	1 (4%)	1.0
MACE	2 (11%)	1 (4%)	0.57
Fallo del vaso diana	2 (11%)	1 (4%)	0.57
Trombosis de <i>stent</i> definitiva	0 (0%)	0 (0%)	1.0
ACVA	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Hemorragia con transfusión	0 (0%)	0 (0%)	1.0

Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje (%)

Abreviaturas: BMS, *bare metal stent*. BLP, balón liberador de paclitaxel. TVR, revascularización del vaso diana. TLR, revascularización de la lesión diana. MACE, eventos cardiacos mayores adversos. ACVA, accidente cerebrovascular agudo.



## 6. DISCUSIÓN

Las intervenciones médicas, y la cardiología intervencionista en particular, tienen como objetivo primordial balancear adecuadamente la eficacia y seguridad de las técnicas o tratamientos empleados. En el caso de la revascularización coronaria con *stents*, la expansión de técnicas de imagen intravascular como la *OCT* nos ha permitido estudiar características y parámetros subrogados que se han correlacionado con estos objetivos, acercándonos en gran medida a los hallazgos histopatológicos que ayudan a entender los procesos biológicos modificados por nuevas intervenciones terapéuticas.

El presente es el primer estudio que evalúa, mediante *OCT*, la curación o cicatrización del endotelio vascular a medio plazo tras una estrategia de revascularización coronaria nunca antes empleada en el SCACEST. Esta estrategia consiste en postdilatar un *BMS* con un BLP. La hipótesis de trabajo busca combinar en una estrategia los beneficios de seguridad de los *BMS* y la eficacia antiproliferativa de un fármaco aplicado mediante un balón de angioplastia.

Los principales hallazgos de este estudio son que la estrategia *BMS* más BLP obtiene una excelente cobertura y aposición de los *struts* a los 9 meses de seguimiento (seguridad) y es más eficaz que el empleo aislado de un *BMS* para inhibir la proliferación neointimal.

## 6.1. HALLAZGOS DE SEGURIDAD EN EL ESTUDIO DE OCT: COBERTURA Y APOSICIÓN DE LOS STRUTS.

A través del estudio histopatológico de necropsias se ha demostrado que la TS tardía y muy tardía se relaciona directamente, entre otras causas, con la falta de cobertura de los *struts* por neointima y la mala aposición de éstos a la pared vascular<sup>17,78,79</sup>. Estudios de OCT han demostrado que la mala aposición del *stent* es, a su vez, uno de los principales responsables de falta de cobertura de los *struts*<sup>80</sup>. Además, cabe destacar que en los *stents* implantados en el seno de un SCACEST el número de *struts* no cubiertos y mal aposicionados es mayor que en situaciones estables, y eso se traduce también en una tasa mayor de TS tardía<sup>66,81,82</sup>. El continuo desarrollo de la OCT en los últimos años ha convertido a esta técnica en una de las principales herramientas para esclarecer las causas de la TS, y es capaz de encontrar anomalías morfológicas en más del 95% de los casos de TS confirmada, independientemente del momento evolutivo del evento<sup>69</sup>.

En el caso de la cobertura de *struts*, los primeros estudios de OCT en el SCACEST con DES de primera generación observaron un porcentaje de *struts* no cubiertos a medio plazo significativamente mayor que con los BMS. En el HORIZONS-AMI la tasa fue del 5.7%<sup>70</sup>, mientras que en el DEB-AMI fue de 3.99%<sup>54</sup> (a 13 y 6 meses respectivamente). La llegada de los DES de segunda generación mejoró el proceso de cicatrización arterial. En un estudio de OCT publicado en 2013, donde el porcentaje de pacientes con síndrome coronario agudo no llegaba al 30%, la tasa de *struts* no cubiertos en los EES fue significativamente menor

que con los *PES* a los 6 meses de seguimiento (2.3 vs 5.2%;  $p < 0.001$ )<sup>83</sup>. En el escenario de la AP, recientemente se han publicado los datos de un ensayo clínico con una población muy seleccionada de pacientes (10% de los SCACEST atendidos en el periodo de reclutamiento) en el que se comparó el proceso de curación endotelial con *OCT* a los 6 meses de seguimiento entre el *EES* y los nuevos armazones bioabsorbibles (*BVS*). Los resultados fueron similares entre ambos dispositivos, con un porcentaje de *struts* no cubiertos inferior al 1%<sup>84</sup>.

En el presente estudio, en el que se emplea una estrategia diferente con el implante de un *BMS* más postdilatación con BLP en la AP, la tasa de *struts* no cubiertos a los 9 meses fue de tan solo el 0.5%, y el grosor medio neointimal fue de 140  $\mu\text{m}$ . Estos resultados son superiores a los hallados anteriormente con esta misma estrategia en pacientes estables, donde el porcentaje de *struts* no cubiertos en dos estudios estuvo alrededor del 5% a los 6 meses de la angioplastia<sup>85,86</sup>. Más allá de tener un porcentaje muy bajo de *struts* no cubiertos con esta estrategia éstos, además, se encontraban dispersos a lo largo de todo el *stent*, lo que hace improbable la formación de trombos por este sustrato. La agrupación de *struts* no cubiertos es uno de los principales factores que favorecen las TS tardías<sup>79</sup>. Con respecto a la estrategia DEB-AMI que también empleó el BLP en la AP, aunque con una secuencia inversa a la de este estudio (primero predilatar con BLP y posteriormente implantar un *BMS*), la tasa de *struts* no cubiertos fue del 1.13% a los 6 meses, similar a la hallada en este trabajo<sup>54</sup>.

En cuanto a la aposición del *stent*, los resultados en este estudio fueron excelentes y similares entre los dos grupos de tratamiento (porcentaje de *struts* mal

apositionados por lesión, grupo BMS 0.4% vs BMS más BLP 1.4%,  $p=0.32$ ). Además de este porcentaje casi despreciable, la longitud máxima del segmento con *struts* mal apositionados fue inferior a 1 mm y la distancia máxima de mal apositionamiento del *strut* fue de tan solo 140  $\mu\text{m}$ . La revisión de la literatura a este respecto arroja resultados, en todos los casos, no superiores a los observados en este estudio. Con el EES y en un escenario clínico más favorable, la tasa de *struts* mal apositionados a los 6 meses fue del 2.1%<sup>83</sup>. En los dos estudios antes mencionados que emplearon esta misma estrategia de revascularización en pacientes con angina estable, las tasas de mala apositionación a los 6 meses fueron también muy bajas (0.3 y 2.2% respectivamente)<sup>85,86</sup>. Por último, en la estrategia inversa del DEB-AMI el resultado fue similar (1.04%)<sup>54</sup>.

En definitiva, los resultados del estudio de OCT a nivel del *strut* en esta población de pacientes y con un seguimiento a medio plazo permiten extrapolar una seguridad excelente, similar a las mejores publicadas hasta el momento en la literatura. Esta estrategia que aplica el fármaco antiproliferativo mediante un BLP podría permitir un crecimiento neointimal “controlado” que permita recubrir suficientemente a los *struts* para disminuir el riesgo de la tan temida TS tardía, pero sin llegar a afectar a la eficacia de la revascularización, en tanto que evite la restenosis del *stent*.

## 6.2. HALLAZGOS DE EFICACIA EN EL ESTUDIO DE *OCT*: DISMINUIR LA PROLIFERACIÓN NEOINTIMAL

Hasta el momento, el talón de Aquiles del empleo del BLP en el SCACEST ha estado en relación con la falta de eficacia para inhibir la proliferación neointimal y con ello, los objetivos angiográficos/clínicos de restenosis o de necesidad de revascularización<sup>52-55</sup>. En este trabajo la estrategia de postdilatación con BLP resultó superior al implante de solo un *BMS* en términos de mayor área/volumen luminal y del *stent* en el seguimiento, así como menor porcentaje de estenosis. Aunque es cierto que al final del procedimiento índice el grupo de postdilatación con BLP tenía una tendencia a tener un DLM por *QCA* mayor (2.56 vs 2.76 mm;  $p=0.072$ ) y esto pudiera haber afectado a los resultados de proliferación cuantitativa en el estudio de *OCT* a los 9 meses, la notable diferencia observada en los objetivos de *OCT* anteriormente mencionados, hacen poco probable que esta sea la única o razón fundamental. Además, cabe destacar que en el ensayo clínico PEBSI las diferencias en el objetivo angiográfico de *LLL* a los 9 meses resultaron incluso más favorables a la estrategia con BLP tras ajustar por el DLM tras la intervención<sup>73</sup>.

Existen cuatro razones teóricas fundamentales que podrían explicar los resultados positivos obtenidos en este estudio en términos eficacia a diferencia de los resultados del empleo del BLP en otros estudios de AP.

En primer lugar, cuando se aplica el paclitaxel antes de implantar el *stent*, directamente sobre la placa rota y los restos de material trombótico tal y como se ha

hecho en los estudios previamente publicados<sup>52-56</sup>, el fármaco se libera en una superficie irregular y, probablemente, la droga no pueda ser distribuida en la pared del vaso de forma homogénea. Aquellas áreas con menos carga de placa o trombo protruyendo hacia la luz del vaso recibirán menos paclitaxel que las otras, debido a que el BLP no consigue contactar con ellas. Además, el inflado del BLP podría fragmentar el trombo y, tras el desinflado, ese trombo en contacto con el fármaco migraría distalmente, perdiendo el efecto beneficioso del fármaco antiproliferativo sobre el segmento a tratar.

En segundo lugar, aplicar el BLP tras el implante exitoso de un *stent* asegura una rápida y poco traumática liberación del fármaco sobre el segmento diana. El empleo de estos dispositivos requiere un entrenamiento y experiencia específicos, ya que es importante realizar una transición rápida y con poco rozamiento del BLP hasta la lesión a tratar para preservar todo el efecto potencial beneficioso de estos dispositivos.

Tercero, una vez que el *stent* está implantado resulta más sencillo reconocer a través de la fluoroscopia cuál es el segmento donde se debe realizar la aplicación con el BLP. Una de las posibles causas de falta de eficacia de estos dispositivos es no aplicarlo en el segmento diana por falta de referencias precisas.

Por último, el BLP elegido en este estudio puede haber contribuido a los resultados, porque no todos los BLP son iguales<sup>51,76</sup>. Los BLF pueden diferir en cuanto al tipo de plegado del balón, la droga antiproliferativa, la tecnología de recubrimiento, los excipientes empleados, la cinética de liberación del fármaco, la

transferencia de éste a la pared del vaso, y la durabilidad de la droga en la pared de la arteria coronaria. De hecho, las guías de revascularización de la Sociedad Europea de Cardiología de 2014 reconocen que “no se puede asumir un efecto de clase para todos los BLF”<sup>77</sup>. Los BLP empleados en los estudios de SCACEST anteriormente mencionados tienen también una dosis de carga de paclitaxel de 3 µg/mm<sup>2</sup>. Sin embargo, los excipientes son diferentes. El BLP Sequent Please® (B. Braun Melsungen, Berlín, Alemania) utiliza iopromida y el BLP de segunda generación DIOR® (Eurocor GmbH, Bonn, Alemania) emplea shellac<sup>53-56</sup>. El excipiente del Pantera Lux® (Biotronik, Berlín, Alemania) empleado en este estudio utiliza BTHC, un componente altamente lipofílico que permite una rápida y efectiva transferencia del paclitaxel a la pared del vaso.

### 6.3. IMPACTO CLÍNICO Y APLICACIONES FUTURAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Una vez superada la fase de los *DES* de primera generación, asociados a TS tardía e incluso mayor mortalidad cardiovascular a largo plazo en pacientes con SCACEST<sup>87</sup>, los *DES* de segunda generación se han establecido como los *stents* de referencia en prácticamente la totalidad de los escenarios clínicos<sup>77</sup>. Sin embargo, aun tratándose de dispositivos con un excelente perfil de seguridad y eficacia, existen todavía pocos datos de seguimiento a largo plazo en la AP. Esto justifica la búsqueda continua de nuevos dispositivos y procedimientos que puedan alcanzar mejores balances entre seguridad y eficacia.

Recientemente se han conocido los resultados a 5 años del ensayo clínico EXAMINATION<sup>43</sup>. Del seguimiento de este estudio, que comparó el *EES* frente al *BMS* en la AP, se han obtenido resultados interesantes. En primer lugar, resultó inesperada la reducción de eventos en el objetivo combinado clínico a favor del *EES*, ya que fundamentalmente fue a través de una reducción de muerte por todas las causas y mortalidad no cardíaca para la que no se tiene una explicación directa. En segundo lugar, la superioridad clínica del *EES* en lo que respecta a TS a 1 año se mantuvo a los 2 años de seguimiento, pero se diluyó a partir de ese momento. Así, a los 5 años de seguimiento no existen diferencias en la tasa de TS entre ambos *stents* (2%). Además de estos resultados clínicos, los investigadores observaron mediante *OCT* que a los 5 años la tasa de *struts* no cubiertos y mal aposicionados fue significativamente mayor con los *EES* que con los *BMS*. También cabe destacar que



los *BMS* presentaban un porcentaje de placas de neoaterosclerosis mayor que los *EES*<sup>72</sup>. Estos hallazgos podrían sugerir que la curación del endotelio vascular con los *EES* no se ha completado totalmente en el seguimiento a 5 años. A modo de hipótesis, el retraso en la cicatrización del endotelio vascular objetivado en la *OCT* podría ser responsable de la igualación de tasas de TS observada en el seguimiento a largo plazo. Por ello, la ausencia de polímero permanente en el BLP que emplea la estrategia de este estudio, evitaría reacciones de hipersensibilidad que pueden traducirse en mejor cicatrización del endotelio y con ello, menor riesgo de TS tardía en el seguimiento.

Los resultados positivos de este estudio son la primera piedra para el desarrollo de la estrategia. Se necesita investigar si la proliferación neointimal hallada (140  $\mu\text{m}$ ) en el seguimiento a 9 meses, capaz de cubrir la mayoría de *struts* y limitar la mala aposición, puede representar ventajas en el seguimiento a muy largo plazo en pacientes con SCACEST comparados con los *DES* de segunda generación, que son la referencia en este momento. El estudio que compara esta estrategia frente al *DES* de segunda generación está actualmente en periodo de reclutamiento por el mismo grupo de investigadores (PEBSI II).

#### 6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente es un estudio potenciado para valorar objetivos de *OCT* y no tiene como propósito hallar diferencias angiográficas o clínicas entre los grupos de tratamiento. Diferentes parámetros de *OCT* se han relacionado en numerosos estudios con eventos clínicos, fundamentalmente de seguridad. Esto no debe hacer olvidar de que se trata de variables subrogadas y que las conclusiones obtenidas han de ser tenidas en cuenta como tal.

Aunque el diseño del estudio parte de un ensayo clínico aleatorizado, la población del presente subestudio estuvo constituida por los primeros pacientes consecutivos incluidos en tres de los centros participantes. Quizá el momento de inclusión de los pacientes y la curva de aprendizaje de los centros pudiera significar una limitación. Sin embargo, los dos grupos de tratamiento fueron comparables entre sí y no diferentes de la población que participó en la globalidad del ensayo clínico, lo cual diluye el efecto de esta limitación.

Los resultados de este estudio son solo válidos para aquellos pacientes con SCACEST que tengan un buen resultado angiográfico tras el implante del *BMS*. Se desconoce si esta estrategia obtendría los mismos resultados en otros escenarios como disecciones, *stents* solapados, bifurcaciones etc.

El estudio de imagen intravascular con *OCT* en este estudio se realizó únicamente a los 9 meses del seguimiento. Haber dispuesto de un estudio basal (tras

la AP) y periódico en distintos puntos del seguimiento habría ayudado a conocer con mayor precisión el proceso de cicatrización endotelial de esta estrategia, y por tanto a extraer información con aplicabilidad clínica, como podría ser la toma de decisiones en la duración de los regímenes de doble antiagregación.

En este estudio el grupo control utilizado fue el implante de un *BMS*. El objetivo principal era conocer el impacto neto del BLP. Sin embargo, el posicionamiento actual de los *DES* de segunda generación como *stents* de referencia en este campo, hace necesaria la comparación futura de esta estrategia frente a ellos.

Por último, a pesar de los buenos resultados obtenidos a los 9 meses de seguimiento, se necesitaría un seguimiento más largo para poder determinar si se mantienen en el tiempo estos parámetros de *OCT* subrogados de seguridad y eficacia. Desde el punto de vista clínico los *DES* mantienen tasas anuales estables de TS más allá de los 5 años del implante, y el proceso de neoaterosclerosis parece una vía común de fallo de *stent* tardío tanto para los *BMS* como los *DES*, sobre todo en el seguimiento a largo plazo<sup>35</sup>.

## 7. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de *struts* no cubiertos de neointima de un *BMS* seguido de postdilatación con BLP valorado mediante *OCT* a los 9 meses de una AP es mínimo, aunque estadísticamente mayor que con el implante aislado de un *BMS*.
2. La distribución de *struts* no cubiertos de neointima con esta estrategia de revascularización en el SCACEST es dispersa, sin agrupaciones que pudieran favorecer futuras trombosis de *stent*. La gran mayoría de los *struts* analizados se encuentran embebidos en el tejido de re-endotelización, independientemente de haber sido postdilataados o no con el balón liberador de paclitaxel.
3. La frecuencia de mala aposición de *struts* por lesión es muy baja con ambas estrategias de revascularización a los 9 meses de seguimiento. Además, la postdilatación con balón liberador de paclitaxel no favorece la presencia de agrupaciones de *struts* mal aposicionados.
4. La postdilatación con balón liberador de fármaco de un *BMS* en la angioplastia primaria es eficaz en la reducción de la proliferación neointimal a los 9 meses de seguimiento dado que, aun con un excelente porcentaje de *struts* cubiertos por neointima, consigue un menor grosor de ésta respecto a los *BMS* sin postdilatar.
5. Esta inhibición de la proliferación neointimal conseguida a través de la postdilatación con balón de paclitaxel se traduce en mayores áreas y

volúmenes tanto lumbinales como del *stent* en el seguimiento a medio plazo, así como un menor porcentaje de estenosis por área transversal.

6. Los resultados obtenidos en el análisis de *OCT* son consistentes con los angiográficos a los 9 meses de seguimiento, ya que el grupo asignado a la postdilatación con balón presenta una menor pérdida luminal tardía y tasa de restenosis binaria, además de un mayor diámetro luminal mínimo medido mediante *QCA*.
7. El número de eventos clínicos en este estudio a 1 año de seguimiento fue pequeño y no difirió entre los grupos de tratamiento estudiados.

Como corolario, podemos resumir que la estrategia de implantar un *BMS* más balón de fármaco presenta mayor eficacia y similar seguridad que el implante de un *BMS* aislado.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Short R. In search of Andreas Roland Grüntzig, MD (1939-1985). *Circulation*. 2007;116:f49-53.
2. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999; 341:1413-1419.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart J*. 2012;33:2569-619.
5. Kukreja N, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Daemen J, van Domburg R, Serruys PW. The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009;2:534.
6. Loh JP, Waksman R. Paclitaxel drug-coated balloons: a review of current status and emerging applications in native coronary artery de novo lesions. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5:1001.
7. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-5.

8. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425.
9. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94-104.
10. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733-42.
11. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 2002;360:825-9.
12. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-87.
13. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:253-62.
14. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1357-65.

15. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
16. Onuma Y, Thuesen L, van Geuns RJ, van der Ent M, Desch S, Fajadet J, et al. Randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in patients with ST-elevation myocardial infarction: an optical frequency domain imaging study-TROFI trial. *Eur Heart J*. 2013;34:1050-1060.
17. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193-202.
18. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-51.
19. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3198-206.
20. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:749-54.
21. Spaulding C, Teiger E, Commeau P, Varenne O, Bramucci E, Slama M, et al. Four-year follow-up of TYPHOON (trial to assess the use of the CYPHer sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with Balloon angioplasty). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:14-23.
22. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C, Malagutti P, Carletti R, Ferrari F, et al.



- Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:138-45.
23. Menichelli M, Parma A, Pucci E, Fiorilli R, De Felice F, Nazzaro M, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1924-30.
24. Díaz de la Llera LS, Ballesteros S, Nevado J, Fernández M, Villa M, Sánchez A, et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J.* 2007;154:164.e1-6.
25. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, Suraphakdee N, Putter H, Dijkstra J, et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:618-26.
26. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA.* 2008;299:1788-99.
27. Chechi T, Vittori G, Biondi Zoccai GG, Vecchio S, Falchetti E, Spaziani G, et al. Single-center randomized evaluation of paclitaxel-eluting versus conventional stent in acute myocardial infarction (SELECTION). *J Interv Cardiol.* 2007;20:282-91.

28. Dirksen MT, Vink MA, Suttorp MJ, Tijssen JG, Patterson MS, Slagboom T, et al. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention*. 2008;4:64-70.
29. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:1946-59.
30. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2193-204.
31. Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:297-307.
32. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115:1440-55.
33. Räber L, Wohlwend L, Wigger M, Togni M, Wandel S, Wenaweser P, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*. 2011;123:2819-28.

34. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1500-10.
35. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2051-7.
36. Lee CW, Park DW, Lee SH, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, et al. Comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-, sirolimus-, and paclitaxel-eluting stents in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104:1370-6.
37. Kang WC, Ahn T, Lee K, Han SH, Shin EK, Jeong MH, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents versus sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents for primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: results from the Korean Multicentre Endeavor (KOMER) acute myocardial infarction (AMI) trial. *EuroIntervention.* 2011;7:936-43.
38. Sabaté M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1482-90.
39. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolín R, et al. The EXAMINATION trial (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction): 2-year results from a multicenter randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:64-71.

40. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Smits PC, Queré M, et al. Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:381-7.
41. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tüller D, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;308:777-87.
42. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:496-504.
43. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Jiménez-Quevedo P, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2016;387:357-66.
44. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1242-52.
45. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare

- Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1378-86.
46. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz JR, et al. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:23-33.
47. Latib A, Ruparelía N, Menozzi A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, et al. 3-Year Follow-Up of the Balloon Elution and Late Loss Optimization Study (BELLO). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1132-4.
48. Worthley S, Hendriks R, Worthley M, Whelan A, Walters DL, Whitbourn R, et al. Paclitaxel-eluting balloon and everolimus-eluting stent for provisional stenting of coronary bifurcations: 12-month results of the multicenter BIOLUX-I study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16:413-7.
49. Picard F, Doucet S, Asgar AW. Contemporary use of drug-coated balloons in coronary artery disease: Where are we now? *Arch Cardiovasc Dis.* 2017. pii: S1875-2136(17)30031-1.
50. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation.* 1997;96:636-45.
51. Benezet J, Agarrado A, Gutiérrez-Barrios A, Ruiz-Fernandez D, Del Río A, Cañadas D. Comparison of two different drug-coated balloons for the treatment of in-stent restenosis: A long-term single-centre experience. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17:176-80.

52. Vos NS, Dirksen MT, Vink MA, van Nooijen FC, Amoroso G, Herrman JP, et al. Safety and feasibility of a PAclitaxel-eluting balloon angioplasty in Primary Percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): one-year clinical outcome of a pilot study. *EuroIntervention*. 2014;10:584-90.
53. Kohn T. Drug-Eluting Balloon in Acute Myocardial Infarction (DEBAMI TRIAL). euroPCR 2011.
54. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E, et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2327-37.
55. Nijhoff F, Agostoni P, Belkacemi A, Nathoe HM, Voskuil M, Samim M, et al. Primary percutaneous coronary intervention by drug-eluting balloon angioplasty: the nonrandomized fourth arm of the DEB-AMI (drug-eluting balloon in ST-segment elevation myocardial infarction) trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86 Suppl 1:S34-44.
56. Ho HH, Tan J, Ooi YW, Loh KK, Aung TH, Yin NT, et al. Preliminary experience with drug-coated balloon angioplasty in primary percutaneous coronary intervention. *World J Cardiol*. 2015;7:311-4.
57. Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW. Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med*. 2003;4:198-204.
58. Gonzalo N, Tearney GJ, Serruys PW, van Soest G, Okamura T, García-García HM, et al. Second-generation optical coherence tomography in clinical

- practice. High-speed data acquisition is highly reproducible in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:893-903.
59. Gonzalo N, Escaned J, Alfonso F, Nolte C, Rodriguez V, Jimenez-Quevedo P, et al. Morphometric assessment of coronary stenosis relevance with optical coherence tomography: a comparison with fractional flow reserve and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1080-9.
60. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, et al. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J.* 2006;152:755.e1-4.
61. Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Ezumi A, et al. Frequency and predictor of coronary thin-cap fibroatheroma in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris a 3-vessel optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:787-8.
62. Hernandez-Perez FJ, Garcia-Touchard A, Restrepo-Cordoba MA, Rodriguez-Gonzalez E, Escudier-Villa JM, Cobo-Marcos M, et al. A multidisciplinary approach in early stent thrombosis: Insights from optical coherence tomography and platelet reactivity testing. *Int J Cardiol.* 2015;184:494-6.
63. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:C13-8.
64. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1073-9.
65. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of

- intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1058-72.
66. Gonzalo N, Barlis P, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Ligthart J, et al. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:445-52.
67. Ishida K, Otsuki S, Giacchi G, Ortega-Paz L, Shiratori Y, Freixa X, et al. Serial optical coherence tomography assessment of malapposed struts after everolimus-eluting stent implantation. A subanalysis from the HEAL-EES study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017;18:47-52.
68. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, et al. Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation.* 2016;133:650-60.
69. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J.* 2016;37:1208-16.
70. Guagliumi G, Costa MA, Sirbu V, Musumeci G, Bezerra HG, Suzuki N, et al. Strut coverage and late malapposition with paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: optical coherence tomography substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization



- and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial. *Circulation*. 2011;123:274-81.
71. Räber L, Zanchin T, Baumgartner S, Taniwaki M, Kalesan B, Moschovitis A, et al. Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiol*. 2014;173:259-67.
72. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Jacobi F, Ortega-Paz L, Ñato M, Roura G, et al. Five-Year Optical Coherence Tomography in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Bare-Metal Versus Everolimus-Eluting Stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(10).
73. García-Touchard A, Goicolea J, Sabaté M, Alfonso F, Ruiz-Salmerón R, Bethencourt A, et al. A randomised trial of paclitaxel-eluting balloon after bare metal stent implantation vs. bare metal stent in ST-elevation myocardial infarction (the PEBSI study). *EuroIntervention*. 2017;12:1587-1594.
74. Vranckx P, Cutlip DE, Mehran R, Kint PP, Silber S, Windecker S, et al. Myocardial infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. Addendum to the historical MI definitions used in stent studies. *EuroIntervention*. 2010;5:871-4.
75. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47.

76. Cassese S, Kastrati A. Not all drug-eluting balloons are equally good for patients, not all patients are equally suitable for drug-eluting balloons. *EuroIntervention*. 2012;8:417-21.
77. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
78. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed Arterial Healing and Increased Late Stent Thrombosis at Culprit Sites After Drug-Eluting Stent Placement for Acute Myocardial Infarction Patients: an Autopsy Study. *Circulation*. 2008;118:1138-45.
79. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115:2435-41.
80. Gutiérrez-Chico JL, Regar E, Nüesch E, Okamura T, Wykrzykowska J, di Mario C, et al. Delayed coverage in malapposed and side-branch struts with respect to well-apposed struts in drug-eluting stents: in vivo assessment with optical coherence tomography. *Circulation*. 2011;124:612-23.
81. Räber L, Zanchin T, Baumgartner S, Taniwaki M, Kalesan B, Moschovitis A, et al. Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of

- drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiol.* 2014;173:259-67.
82. De la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:986-90.
83. Takano M, Murakami D, Yamamoto M, Kurihara O, Murai K, Inami T, et al. Six-month follow-up evaluation for everolimus-eluting stents by intracoronary optical coherence tomography: comparison with paclitaxel-eluting stents. *Int J Cardiol.* 2013;166:181-6.
84. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J.* 2016;37:229-40.
85. Gutiérrez-Chico JL, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, Duckers H, Regar E, et al. Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of de novo coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomised trial, balloon first vs. stent first. *EuroIntervention.* 2011;7:711-22.
86. Poerner TC, Otto S, Gassdorf J, Nitsche K, Janiak F, Scheller B, et al. Stent coverage and neointimal proliferation in bare metal stents postdilated with a Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stents: prospective randomized study using optical coherence tomography at 6-month follow-up. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:760-7.

87. Holmvang L, Kelbæk H, Kaltoft A, Thuesen L, Lassen JF, Clemmensen P, et al. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 5 years follow-up from the randomized DEDICATION trial (Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:548-53.

**Anexo 1.** Tabla empleada para la elección apropiada del tamaño del BLP de acuerdo al tamaño del *stent* previamente implantado.

REFERENCE	STENT	PANTERA LUX RECOMENDADO	REFERENCE
360490	PRO-KINETIC ENERGY 2.0/9	Pantera Lux 2.0/10	365110
360491	PRO-KINETIC ENERGY 2.25/9	Pantera Lux 2.0/10	365110
360492	PRO-KINETIC ENERGY 2.5/9	Pantera Lux 2.5/10	365120
360493	PRO-KINETIC ENERGY 2.75/9	Pantera Lux 2.5/10	365120
360494	PRO-KINETIC ENERGY 3.0/9	Pantera Lux 3.0/10	365125
360495	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/9	Pantera Lux 3.5/10	365130
360496	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/9	Pantera Lux 4.0/10	365135
360497	PRO-KINETIC ENERGY 2.0/13	Pantera Lux 2.0/15	365111
360498	PRO-KINETIC ENERGY 2.25/13	Pantera Lux 2.0/15	365111
360499	PRO-KINETIC ENERGY 2.5/13	Pantera Lux 2.5/15	365121
360500	PRO-KINETIC ENERGY 2.75/13	Pantera Lux 2.5/15	365121
360501	PRO-KINETIC ENERGY 3.0/13	Pantera Lux 3.0/15	365126
360502	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/13	Pantera Lux 3.5/15	365131
360503	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/13	Pantera Lux 4.0/15	365136
360504	PRO-KINETIC ENERGY 4.5/13	Pantera Lux 4.0/15	365136
360505	PRO-KINETIC ENERGY 5.0/13		
360506	PRO-KINETIC ENERGY 2.0/15	Pantera Lux 2.0/15	365111
360507	PRO-KINETIC ENERGY 2.25/15	Pantera Lux 2.0/15	365111
360508	PRO-KINETIC ENERGY 2.5/15	Pantera Lux 2.5/15	365121
360509	PRO-KINETIC ENERGY 2.75/15	Pantera Lux 2.5/15	365121
360510	PRO-KINETIC ENERGY 3.0/15	Pantera Lux 3.0/15	365126
360511	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/15	Pantera Lux 3.5/15	365131
360512	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/15	Pantera Lux 4.0/15	365136
360513	PRO-KINETIC ENERGY 4.5/15	Pantera Lux 4.0/15	365136
360514	PRO-KINETIC ENERGY 5.0/15		
360515	PRO-KINETIC ENERGY 2.0/18	Pantera Lux 2.0/20	365112
360516	PRO-KINETIC ENERGY 2.25/18	Pantera Lux 2.0/20	365112
360517	PRO-KINETIC ENERGY 2.5/18	Pantera Lux 2.5/20	365122
360518	PRO-KINETIC ENERGY 2.75/18	Pantera Lux 2.5/20	365122
360519	PRO-KINETIC ENERGY 3.0/18	Pantera Lux 3.0/20	365127
360520	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/18	Pantera Lux 3.5/20	365132
360521	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/18	Pantera Lux 4.0/20	365137
360522	PRO-KINETIC ENERGY 4.5/18	Pantera Lux 4.0/20	365137
360523	PRO-KINETIC ENERGY 5.0/18		
360524	PRO-KINETIC ENERGY 2.0/20	Pantera Lux 2.0/20	365112
360525	PRO-KINETIC ENERGY 2.25/20	Pantera Lux 2.0/20	365112
360526	PRO-KINETIC ENERGY 2.5/20	Pantera Lux 2.5/20	365122
360527	PRO-KINETIC ENERGY 2.75/20	Pantera Lux 2.5/20	365122
360528	PRO-KINETIC ENERGY 3.0/20	Pantera Lux 3.0/20	365127
360529	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/20	Pantera Lux 3.5/20	365132
360530	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/20	Pantera Lux 4.0/20	365137
360531	PRO-KINETIC ENERGY 4.5/20	Pantera Lux 4.0/20	365137
360532	PRO-KINETIC ENERGY 5.0/20		
360533	PRO-KINETIC ENERGY 2.5/22	Pantera Lux 2.5/25	365123
360534	PRO-KINETIC ENERGY 2.75/22	Pantera Lux 2.5/25	365123
360535	PRO-KINETIC ENERGY 3.0/22	Pantera Lux 3.0/25	365128
360536	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/22	Pantera Lux 3.5/25	365133
360537	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/22	Pantera Lux 4.0/25	365138
360538	PRO-KINETIC ENERGY 2.75/26	Pantera Lux 2.5/30	365124
360539	PRO-KINETIC ENERGY 3.0/26	Pantera Lux 3.0/30	365129
360540	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/26	Pantera Lux 3.5/30	365134
360541	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/26	Pantera Lux 4.0/30	365139
360542	PRO-KINETIC ENERGY 4.5/26	Pantera Lux 4.0/30	365139
360543	PRO-KINETIC ENERGY 5.0/26		
360544	PRO-KINETIC ENERGY 2.75/30	Pantera Lux 2.5/30	365124
360545	PRO-KINETIC ENERGY 3.0/30	Pantera Lux 3.0/30	365129
360546	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/30	Pantera Lux 3.5/30	365134
360547	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/30	Pantera Lux 4.0/30	365139
360548	PRO-KINETIC ENERGY 4.5/30	Pantera Lux 4.0/30	365139
360549	PRO-KINETIC ENERGY 5.0/30		
360550	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/35		
360551	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/35		
360552	PRO-KINETIC ENERGY 3.5/40		
360553	PRO-KINETIC ENERGY 4.0/40		
360554	PRO-KINETIC ENERGY 4.5/40		
360555	PRO-KINETIC ENERGY 5.0/40		

**Anexo 2.** Publicación en la literatura científica de los resultados de esta tesis.CLINICAL RESEARCH  
CORONARY INTERVENTIONS**A randomised trial of paclitaxel-eluting balloon after bare metal stent implantation vs. bare metal stent in ST-elevation myocardial infarction (the PEBSI study)**

Arturo García-Touchard<sup>1\*</sup>, MD; Javier Goicolea<sup>1</sup>, MD; Manel Sabaté<sup>2</sup>, MD; Fernando Alfonso<sup>3</sup>, MD; Rafael Ruiz-Salmerón<sup>4</sup>, MD; Armando Bethencourt<sup>5</sup>, MD; Nieves Gonzalo<sup>6</sup>, MD; Faustino Miranda<sup>7</sup>, MD; Bruno García del Blanco<sup>8</sup>, MD; Jesús Jiménez-Mazuecos<sup>9</sup>, MD; Rafael Melgares<sup>10</sup>, MD; Pedro Martínez-Romero<sup>11</sup>, MD; Jose María Hernández-García<sup>12</sup>, MD; Román Lezaún<sup>13</sup>, MD; Juan Antonio Bullones<sup>14</sup>, MD; Javier Fernández-Portales<sup>15</sup>, MD; Jose Ramón Rumoroso<sup>16</sup>, MD; Rosario Ortas<sup>17</sup>, MD; Mariano Valdés<sup>18</sup>, MD; Ramiro Trillo<sup>19</sup>, MD; Salvatore Brugaletta<sup>2</sup>, MD; Shuji Otsuki<sup>2</sup>, MD; Francisco José Hernández-Pérez<sup>1</sup>, MD; Luis Alonso-Pulpón<sup>1</sup>, MD; for the Paclitaxel Eluting Balloon in ST Elevation Myocardial Infarction (PEBSI study) Investigators

1. Hospital Universitario Puerta De Hierro, Majadahonda, Spain; 2. Hospital Clinic i Provincial, Barcelona, Spain; 3. Hospital La Princesa, Madrid, Spain; 4. Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain; 5. Hospital Universitari Son Espases, Palma, Balearic Islands, Spain; 6. Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain; 7. Hospital Del Mar, Barcelona, Spain; 8. Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, Spain; 9. Complejo Hospitalario Universitario De Albacete, Albacete, Spain; 10. Hospital Universitario Virgen De Las Nieves, Granada, Spain; 11. Hospital De Puerto Real, Puerto Real, Spain; 12. Hospital Universitario Virgen De La Victoria, Malaga, Spain; 13. Hospital Universitario De Navarra, Navarra, Spain; 14. Hospital Carlos Haya, Malaga, Spain; 15. Hospital San Pedro De Alcantara, Cáceres, Spain; 16. Hospital De Galdakao-Usansolo, Galdakao, Spain; 17. Hospital Arnau De Vilanova, Lleida, Spain; 18. Hospital Virgen De La Arrixaca, Murcia, Spain; 19. Hospital Clinico Universitario De Santiago, La Coruna, Spain

**KEYWORDS**

- myocardial infarction
- paclitaxel-eluting balloon
- primary angioplasty
- stent
- ST-segment elevation

**Abstract**

**Aims:** Our aim was to assess the safety and efficacy of paclitaxel-eluting balloon (PTX-B) treatment after bare metal stent (BMS) implantation in patients undergoing primary angioplasty.

**Methods and results:** After BMS implantation, patients were randomised (1:1) to treatment with a PTX-B or no PTX-B treatment (BMS group). The primary endpoint was in-stent late luminal loss (LLL) at nine-month follow-up. OCT was carried out on the first 20% of consecutive patients included in the study. Two hundred and twenty-three patients were randomised (BMS: 112, PTX-B: 111). At nine months, median LLL was 0.80 mm (interquartile range [IQR] 0.36-1.26) in the BMS group vs. 0.31 mm (IQR 0.00-0.58) in the PTX-B group,  $p < 0.0001$ . Binary restenosis was significantly lower in the PTX-B group: 29.8% vs. 2.2%,  $p < 0.0001$ , 95% confidence interval (CI): 3.2-54.2. Nine-month OCT showed good strut coverage in both groups but greater in the BMS group ( $100 \pm 0.0\%$  vs.  $99.52 \pm 1.11\%$ ,  $p = 0.03$ ) with very low rates of malapposed struts per lesion. One-year MACE was significantly lower in the PTX-B group (12.5% vs. 3.6%,  $p = 0.016$ ).

**Conclusions:** PTX-B after successful BMS implantation resulted in less LLL and better clinical outcomes as compared with a BMS-only strategy. This was associated with good stent strut coverage and very low rates of malapposed struts. PEBSI trial (NCT 01839890)

\*Corresponding author: Department of Interventional Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla, 1, 28220 Majadahonda, Spain. E-mail: agtouchard@gmail.com

## Abbreviations

<b>BMS</b>	bare metal stent
<b>DES</b>	drug-eluting stent
<b>EES</b>	everolimus-eluting stent
<b>LLL</b>	late luminal loss
<b>MACE</b>	major adverse cardiac events
<b>MLD</b>	minimal lumen diameter
<b>PTX-B</b>	paclitaxel-eluting balloon
<b>QCA</b>	quantitative coronary angiography
<b>ST</b>	stent thrombosis
<b>STEMI</b>	ST-segment elevation myocardial infarction
<b>TLR</b>	target lesion revascularisation
<b>TVF</b>	target vessel failure
<b>TVR</b>	target vessel revascularisation

## Introduction

In ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) primary angioplasty with stent implantation is currently the treatment of choice in most patients. Bare metal stents (BMS) have long been considered the benchmark for safety in STEMI due to the increased risk of late and very late stent thrombosis associated with first-generation drug-eluting stents (DES)<sup>1</sup>. Second-generation DES offer superior safety in STEMI<sup>2,3</sup>. However, caution is recommended, since there is still limited information regarding very long-term follow-up. Both clinical and histologic studies after DES implantation have demonstrated evidence of continuous neointimal growth during long-term follow-up (“late catch-up” phenomenon). Furthermore, in-stent neoatherosclerosis is an important substrate for late and very late stent failure for both BMS and DES<sup>4</sup>. We must therefore continue the quest for new devices and procedures, aiming for an improved safety/efficacy balance.

Paclitaxel-eluting balloons (PTX-Bs) have proven efficacy in many scenarios<sup>5</sup>, with an excellent safety profile. Theoretically, these devices achieve complete endothelialisation in less than three months. Additionally, the absence of a polymer coating prevents hypersensitivity reactions, a well-known contributor to late stent thrombosis. Furthermore, the entire surface of the PTX-B (not just the surface of the stent struts) is involved in delivering paclitaxel to the arterial wall. This produces a more homogeneous drug impregnation than DES, which could represent an additional biological advantage.

A combination of a BMS with the aforementioned advantages of a PTX-B might provide a benefit in the treatment of STEMI patients. Consequently, the purpose of our study was to compare the efficacy and safety of the combined treatment of a BMS plus a PTX-B with the conventional treatment (BMS only) during primary angioplasty in patients with STEMI.

## Methods

The PEBSI study was a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. The study was carried out according to the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committees of all participating centres. Signed informed consent was obtained from all

patients included in the study. In addition to independent on-site monitoring, an independent clinical events committee, blinded to treatment allocation, adjudicated all clinical events. Finally, a data privacy monitoring board, independent and blinded to treatment allocation, evaluated the study regularly throughout the research period.

## Patient population

### PATIENT INCLUSION CRITERIA

Patients older than 18 years, in the first 12 hours after STEMI onset, and indicated for primary PCI were eligible. STEMI was defined by electrocardiographic ST elevation of at least 1 mm in two or more contiguous leads or new left bundle branch block, or a true posterior myocardial infarction with angiographic evidence of a single culprit lesion in the target vessel.

### EXCLUSION CRITERIA

Clinical exclusion criteria included cardiogenic shock, life expectancy less than 12 months, and women of childbearing age. Procedural exclusion criteria included unprotected left main stenosis >50%, bifurcations with side branch greater than 2.5 mm, stent thrombosis, lesion length >30 mm (exceeding the longest available PTX-B), reference vessel diameter <2.5 mm or >4 mm, more than one severe stenosis in the same coronary artery, patients amenable to CABG within 30 days post STEMI, and overlapping stents used to treat the culprit segment.

### DEVICES

The paclitaxel-eluting balloon used in this study was the Pantera Lux (Biotronik, Berlin, Germany), coated with a homogeneous dose of paclitaxel (3 mcg/mm<sup>2</sup>). The microcrystalline structure of paclitaxel is maintained using butyryl-trihexyl citrate (BTHC).

The BMS used in this study was the PRO-Kinetic Energy stent (Biotronik), a cobalt-chromium stent platform with a 60 µm strut thickness and double helix stent design.

## Procedure

### INTERVENTIONAL PROCEDURE

Vascular access (radial or femoral) was left to the interventionist's discretion. All patients received a pre-procedural loading dose of aspirin (250 to 500 mg) and clopidogrel (600 mg), prasugrel (60 mg), or ticagrelor (180 mg). Heparin (70-100 U/kg) was administered before the procedure. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and additional boluses of heparin were left to operator discretion. Stent length was selected to cover the stenosis completely and stent size was selected to achieve a stent/distal artery ratio of 1-1.1/1. Pre- and post-dilation before randomisation was left to the operator's discretion.

### RANDOMISATION

After successful BMS implantation (final TIMI flow 2-3, final residual stenosis <30%, and no post-implantation complications), patients were randomised to one of two groups in a 1:1 ratio: PTX-B group (post-dilation with PTX-B for 45 seconds) and BMS

group (no further post-dilation). Interventional treatment type was allocated using opaque sealed and sequentially numbered envelopes using a computer-generated randomisation code. In the PTX-B group, only one PTX-B was allowed (i.e., treatment of a 30 mm stent segment with two 15 mm PTX-Bs was not allowed) and only a single 45-second PTX-B inflation was allowed. The PTX-B diameter was selected to achieve a 1.1:1 ratio of the final BMS diameter according to the manufacturer's pressure/diameter tables. The length of the PTX-B had to be equal to the length of the previously chosen stent, or slightly longer but taking care to avoid balloon protrusion more than 2 mm from each edge of the stent.

#### FOLLOW-UP

Patients were treated according to current clinical practice guidelines. Dual antiplatelet therapy was prescribed for 12 months. All patients were scheduled for a clinical follow-up at one, six, and 12 months post procedure and for a nine-month control angiography.

#### ENDPOINTS AND ADVERSE EVENTS

The primary endpoint was in-stent late luminal loss (LLL) as measured by quantitative coronary angiography (QCA) at nine-month follow-up.

#### SECONDARY ENDPOINTS

Target vessel revascularisation (TVR) and target lesion revascularisation (TLR) were defined according to ARC criteria<sup>6</sup>. Ischaemia-driven TLR and TVR were indicated if the patient presented with a >50% stenosis and angina, or objective signs of silent ischaemia such as via a stress test or an FFR <0.8. Reinfarction was defined according to the WHO extended definition. Major adverse cardiac events (MACE) were defined as a composite of death, non-fatal target vessel reinfarction, or ischaemia-driven TVR. Target vessel failure (TVF) was defined as a composite of cardiac death, reinfarction of the treated vessel, or ischaemia-driven TVR. Stent thrombosis was classified according to ARC criteria<sup>6</sup>. Bleeding was defined according to ARC criteria.

#### QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHY

An independent core laboratory analysed all the angiograms using standardised instructions. QCA was performed using standard image quantification software (Medis, Leiden, The Netherlands). QCA personnel were not involved in the study and were blinded to randomisation assignments. Pre-procedural images were taken before thrombus aspiration. In post-procedural and follow-up images, the in-stent and the additional 5 mm segments proximal and distal to the stent edges (in-segment) were analysed. Minimal lumen diameter (MLD), lesion length, and reference vessel diameter were measured by QCA. Acute gain was defined as the difference between the post-procedural and pre-procedural MLD. Binary restenosis was defined as a diameter stenosis  $\geq 50\%$  at nine-month follow-up. LLL was defined as the difference between post-procedural MLD and nine-month follow-up MLD of the same segment.

#### OCT SUBSTUDY

OCT was performed in the first consecutive patients included in four centres (affiliations 1, 2, 3, 6 of the study's authors), until 20% of the total sample was reached. The OCT imaging was obtained at nine-month follow-up and performed after intracoronary nitroglycerine injection, using the C7-XR™ Fourier-Domain System (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA). OCT data were analysed by an expert analyst, who was blinded to clinical presentation and lesion characteristics, using proprietary off-line software (St. Jude Medical). OCT analysis is described elsewhere<sup>7</sup>.

#### Statistical analysis

The primary endpoint of the study was in-stent LLL at nine-month follow-up angiography. Since at the time when the trial was designed there were no efficacy data published in STEMI with PTX-Bs, it was estimated that a sample size of 220 patients (assuming a 10% loss to achieve a minimum of 200 study participants) would be needed to detect a significant reduction of LLL of 0.8 mm in the BMS group compared with 0.4 mm in the PTX-B group, with a power of 80% and an alpha of 0.05. LLL estimates for this calculation were based on published data from clinical trials of BMS and DES in STEMI, assuming that the PTX-B would double the LLL reported for studies of DES in STEMI<sup>8</sup>.

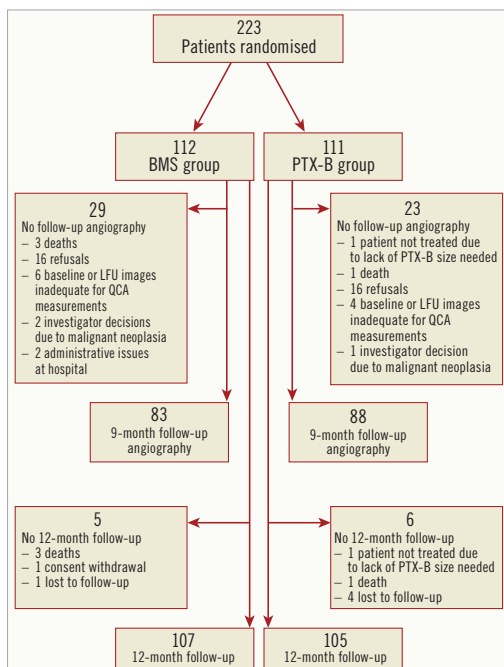
Continuous variables are shown as a mean $\pm$ SD or median plus interquartile range. Categorical variables are shown as counts and percentages. We used the Shapiro-Wilk test to analyse the normality of the distributions. Differences were analysed per protocol. Continuous variables were compared using the Student's t-test for independent normally distributed data or the Wilcoxon test in the absence of normal distribution. Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher's exact test. The one-year event rates were estimated using Kaplan-Meier time-to-event methodology and were compared using the log-rank test. To confirm the stability of the observed differences between treatments, an adjustment of the primary endpoint (LLL) with its starting value as covariate (post-procedural MLD) was performed using the analysis of covariance model (ANCOVA). Before that, normal distribution of the outcome variable in each group was established. A two-tailed p-value <0.05 was considered statistically significant.

## Results

#### BASELINE CHARACTERISTICS AND PROCEDURAL DATA

From April 2012 to July 2013, 223 patients were randomised (112 in the BMS group and 111 in the PTX-B group). The flow chart of the study is shown in **Figure 1**. Overall, clinical, angiographic and procedural characteristics and the hospital course were similar in both groups (**Table 1-Table 3**). Radial access was used in 195 patients (87.8%). All patients in the PTX-B group could be treated with the PTX-B. There was no need to use any additional interventional techniques to deliver the PTX to the target segment. Reference vessel diameter before intervention was higher in the PTX-B group (2.97 $\pm$ 0.43 vs. 3.12 $\pm$ 0.46 mm, p=0.01). Similarly, post-intervention MLD was higher in the PTX-B group (2.6 $\pm$ 0.4





**Figure 1.** Flow chart of the study. BMS: bare metal stent; LFU: late follow-up; PTX-B: paclitaxel-eluting balloon; QCA: quantitative coronary angiography

vs. 2.8±0.4 mm, p=0.004); however, acute gain was similar in both groups (2.54±0.46 vs. 2.67±0.59 mm, p=0.08). No patients in the BMS group were post-dilated after stent implantation.

**ANGIOGRAPHIC FOLLOW-UP: PRIMARY ENDPOINT**

Nine-month QCA data are shown in Table 4. The primary endpoint, in-stent LLL at nine-month follow-up angiography was a median of 0.80 mm (interquartile range [IQR] 0.36-1.26) in the BMS group vs. 0.31 mm (IQR 0.00-0.58) in the PTX-B

**Table 1. Baseline clinical characteristics.**

	BMS group (n=112)	PTX-B group (n=110)	p-value
Age (years)	62 (50.0-70.0)	60 (52.0-71.0)	0.67
Sex (male)	96 (85.7%)	94 (85.5%)	0.96
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 (25.3-30.4)	27.7 (25.1-29.4)	0.77
Hypertension	55 (49.1%)	42 (38.2%)	0.10
Hyperlipidaemia	57 (51.4%)	45 (40.9%)	0.12
Smokers (current or ex smokers)	81 (73.0%)	81 (73.6%)	0.91
Diabetes mellitus	22 (19.6%)	15 (13.6%)	0.23
Previous myocardial infarction	5 (4.5%)	3 (2.7%)	0.49

Data are expressed as median (interquartile range) or n (%). BMS: bare metal stent; PTX-B: paclitaxel-eluting balloon

**Table 2. Angiographic and procedural characteristics.**

	BMS group (n=112)	PTX-B group (n=110)	p-value
<b>Infarct vessel location</b>			
LAD	36 (32.1%)	25 (22.7%)	0.12
LCX	20 (17.9%)	23 (20.9%)	0.57
RCA	56 (50.0%)	62 (56.4%)	0.42
Baseline TIMI 0/1 flow	82/7 (79.5%)	88/3 (82.7%)	0.54
GP IIb/IIIa inhibitors	42 (37.5%)	44 (40.0%)	0.70
Balloon predilation	20 (18.0%)	19 (17.3%)	0.88
Thrombus aspiration	88 (78.6%)	78 (70.9%)	0.19
<b>Baseline QCA</b>			
Reference vessel diameter (mm)	2.9 (2.66-3.21)	3.1 (2.80-3.45)	0.01
Minimal lumen diameter (mm)	0 (0.00-0.30)	0 (0.00-0.70)	0.87
Stent diameter per lesion (mm)	3.0 (3.00-3.50)	3.0 (3.00-3.50)	0.35
Stent length per lesion (mm)	18.0 (15.0-22.0)	18.8 (15.0-20.0)	0.08
Maximal stent pressure (atm)	15.5 (12.0-16.0)	14.5 (12.0-16.0)	0.80
PTX-B diameter (mm)		3.25 (3.00-3.50)	
PTX-B length (mm)		20.0 (15.0-25.0)	
No reflow	2 (1.8%)	6 (5.5%)	0.15
Final TIMI 2/3	112 (100%)	110 (100%)	1
<b>Post-procedural QCA</b>			
Acute gain (mm)	2.54 (2.28-2.79)	2.71 (2.38-3.06)	0.09
Minimal lumen diameter (mm)	2.58 (2.38-2.87)	2.77 (2.50-3.08)	0.0036
Diameter stenosis (%)	12.76 (11.28)	10.39 (7.41)	0.09

Data are expressed as median (interquartile range) or n (%), unless otherwise specified. BMS: bare metal stent; LAD: left anterior descending artery; LCX: left circumflex artery; PTX-B: paclitaxel-eluting balloon; QCA: quantitative coronary angiography; RCA: right coronary artery

group, p<0.0001. MLD at follow-up was higher in the PTX-B group: 1.79±0.71 mm vs. 2.48±0.57 mm, p<0.0001; 95% CI: 0.50-0.88. After adjustment by post-intervention MLD, differences at nine months continued to favour the PTX-B group: LLL 0.87 vs. 0.29 mm, p<0.0001; MLD 1.85 vs. 2.43 mm, p<0.0001; and binary restenosis 29.6 vs. 2.4%, p=0.0003. There was no edge restenosis in either group. One diffuse coronary aneurysm

**Table 3. Hospital course.**

	BMS group (n=112)	PTX-B group (n=110)	p-value
Cpk total (U/L)	1,579.5 (636.0-2,985.0)	1,483.0 (745.5-3,130.5)	0.72
Killip II-III-IV	10 (8.9%)	6 (5.5%)	0.32
LVEF (%)	56.5 (48.0-60.0)	55.0 (45.0-60.0)	0.18
<b>Discharge medication*</b>			
AAS 100 mg	111 (99.1%)	108 (98.2%)	0.62
Clopidogrel 75 mg	70 (62.5%)	76 (69.1%)	0.30
Prasugrel 10 mg	34 (30.4%)	31 (28.2%)	0.72
Ticagrelor 90 mg	7 (6.3%)	7 (6.4%)	0.97

Data are expressed as median (interquartile range) or n (%). \*Clopidogrel switches. BMS group: two to prasugrel and one to ticagrelor. PTX-B group: four to prasugrel and two to ticagrelor. AAS: acetylsalicylic acid; BMS: bare metal stent; Cpk: creatine phosphokinase; LVEF: left ventricular ejection fraction; PTX-B: paclitaxel-eluting balloon

**Table 4. Nine-month QCA.**

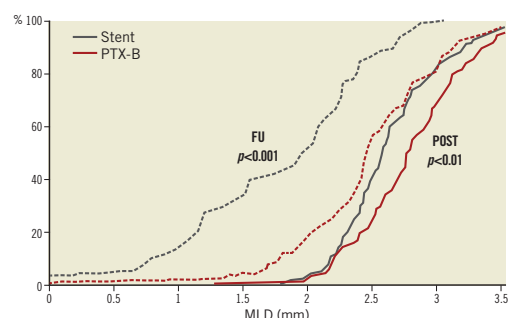
	BMS group (n=83)	PTX-B group (n=88)	p-value
Minimal lumen diameter (mm)			
Mean (SD)	1.79 (0.71)	2.48 (0.57)	<0.0001
Median	1.97 (1.20-2.28)	2.46 (2.22-2.80)	<0.0001
Late lumen loss (mm)			
Mean (SD)	0.85 (0.67)	0.32 (0.49)	<0.0001
Median	0.80 (0.36-1.26)	0.31 (0.00-0.58)	<0.0001
Binary restenosis (%)	25 (29.8%)	2 (2.2%)	<0.0001

All are in-stent measurements. Data are expressed as median (interquartile range) or n (%), unless otherwise specified. BMS: bare metal stent; PTX-B: paclitaxel-eluting balloon; QCA: quantitative coronary angiography; SD: standard deviation

(≥10 mm) within the stent was seen in the BMS group and two in the PTX-B group (one focal and one diffuse). Patients with and without angiographic follow-up had similar clinical characteristics (data not shown). Cumulative frequency distribution curves of MLD and percent diameter stenosis at different time intervals are shown in **Figure 2**, and **Figure 3**, respectively.

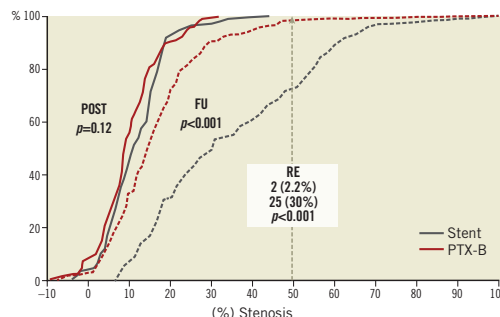
**OCT SUBSTUDY**

Forty-four patients were included (BMS group: 19, PTX-B group: 25). A total of 8,782 struts were analysed (BMS: 3,776 struts, PTX-B: 5,006 struts). Strut coverage at nine months was good in both groups but greater in the BMS group (100±0.0% of struts covered vs. 99.52±1.11%, p=0.03). Uncovered struts in the PTX group were randomly distributed along the stent. The maximum uncovered strut length within the stent in the PTX-B group was 0.48±1.12 mm. The frequency of malapposed struts per lesion was very low in both groups (BMS: 0.36±1.00%, PTX-B: 1.35±3.03%, p=0.32). No clustering of incomplete strut apposition was found in either group. The maximum distance of the malapposed struts to



**Figure 2. Cumulative frequency distribution curves of minimal lumen diameters.** Minimal lumen diameters (MLD) are shown after the intervention (POST) (continuous line), and at late follow-up (LFU) (dashed lines).

Paclitaxel-eluting balloon in primary angioplasty



**Figure 3. Cumulative frequency distribution curves of diameter stenosis.** Cumulative frequency distribution curves of the percentages of diameter stenosis after the intervention (POST) (continuous line), and at late follow-up (LFU) (dashed lines) are shown. The intersection of the dashed grey line (50%) with the distribution curves at LFU determined the binary restenosis (RE) rates in both arms.

the lumen was 0.05±0.14 mm in the BMS group and 0.14±0.27 mm in the PTX-B group, p=0.29.

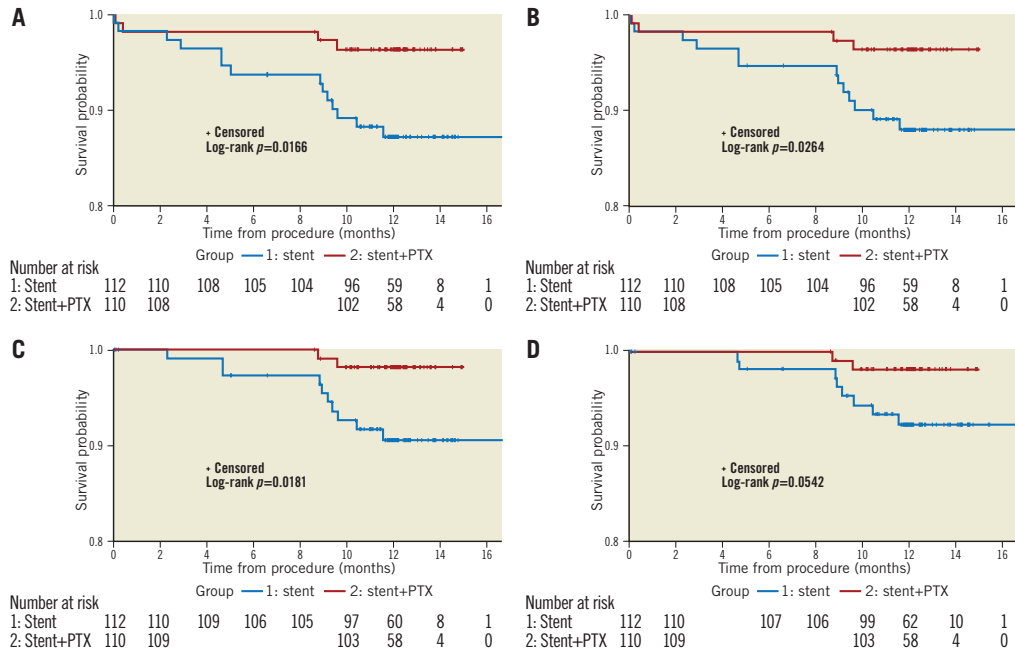
**ONE-YEAR CLINICAL FOLLOW-UP**

One-year clinical events are shown in **Table 5**. MACE, TVF, and TVR were significantly lower in the PTX-B group (14 [12.5%] vs. four [3.6%], p=0.02; 13 [11.6%] vs. four [3.6%], p=0.03; and 10 [8.9%] vs. two [1.8%], p=0.02, respectively). In addition, there was a trend to a lower TLR in the PTX-B group: eight patients (7.1%) vs. two patients (1.8%) in the BMS group, p=0.056. Kaplan-Meier survival estimates for MACE and other individual components of the combined clinical endpoint at one-year follow-up are shown in **Figure 4**.

**Table 5. One-year clinical events.**

	BMS group N=112	PTX-B group N=110	p-value
Total deaths	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0.62
Cardiac deaths	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1.00
Reinfarction	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1.00
Target vessel-related reinfarction	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1.00
Ischaemia-driven TVR	10 (8.9%)	2 (1.8%)	0.02
Ischaemia-driven TLR	8 (7.1%)	2 (1.8%)	0.06
MACE	14 (12.5%)	4 (3.6%)	0.02
Target vessel failure	13 (11.6%)	4 (3.6%)	0.03
Definite stent thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.50
Stroke	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1.00
Bleeding requiring transfusion	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0.62

Data are expressed as number (%). BMS: bare metal stent; PTX-B: paclitaxel-eluting balloon; TLR: target lesion revascularisation; TVR: target vessel revascularisation



**Figure 4.** Kaplan-Meier cumulative incidence curves for clinical endpoints at one-year follow-up. A) MACE (a composite of death, non-fatal target vessel reinfarction, and ischaemia-driven TVR). B) Target vessel failure. C) Target vessel revascularisation. D) Target lesion revascularisation.

## Discussion

The main finding of our study was that lesion impregnation with a paclitaxel-eluting balloon after BMS implantation was significantly more effective in reducing LLL than conventional treatment with BMS only. This resulted in a decreased rate of TVR and TVF in the PTX-B group. In addition, this efficacy was achieved without a significant compromise in strut coverage by OCT (99.5% of covered struts) and suggests better one-year clinical outcomes compared with BMS-only implantation in terms of MACE, TVF, and TVR, with very low rates of adverse safety outcomes.

This is the first study to show the efficacy of paclitaxel eluted from a balloon for the treatment of STEMI patients. Only two previous studies have been performed in this setting, both with negative results. The DEB-AMI trial was a single-arm study (presented at EuroPCR in 2011 but unpublished) that used the SeQuent® Please PTX-B (B. Braun, Melsungen, Germany). LLL was 0.48 mm at nine months, with unacceptably high rates of revascularisation (17%), and 6% vessel thrombosis at one year. The second trial, the DEB-AMI study<sup>9</sup>, used a second-generation DIOR® PTX-B (Eurocor GmbH, Bonn, Germany). Six-month angiographic data showed a 0.68 mm LLL and a binary restenosis rate of 24%, both similar to those obtained in the BMS-only group. In both of these studies, the procedural sequence was lesion preparation (thrombus

aspiration, predilation), followed by impregnation of the target segment with paclitaxel released from a balloon, and finally BMS implantation. Our trial applied a completely different strategy, applying paclitaxel after stent implantation. There are four major reasons why this may explain the difference in our study results.

First, when paclitaxel is applied prior to stenting and directly on the plaque/thrombus, as in the two previously mentioned studies, it is released on an irregular plaque/thrombus and therefore the drug may be unevenly distributed. Areas with less plaque/thrombus lumen protrusion may receive less paclitaxel than anticipated because the PTX-B may not even be in contact with these areas. In addition, PTX-B inflation may fragment the thrombus and, when deflated, thrombus-containing paclitaxel would migrate distally, thereby losing efficacy at the target segment.

Second, applying the paclitaxel after successful stent implantation ensures fast, atraumatic delivery of the PTX-B to the target segment. A very quick and non-traumatic balloon transition to the target lesion appears to be central to the effectiveness of these devices.

Third, once the stent is implanted, accurate fluoroscopic recognition of the target segment is possible, thus reducing the risk of geographical miss, a major cause of failure of these devices. This is probably the reason why edge effects were not found in our study.

Fourth, the PTX-B chosen for this trial may have contributed to the results because not all PTX-Bs are equal<sup>10</sup>. They differ in the type of folding, antiproliferative drugs, coating technology, excipients, kinetics of elution, transference to the vessel wall, and durability of the drug in the coronary vessel. 2014 European guidelines on myocardial revascularisation clearly state that “one cannot assume a class effect for all drug-eluting balloons”. Balloons used in the two previous STEMI trials have a loading dose of 3 mcg paclitaxel/mm<sup>2</sup>. However, the excipients differ. SeQuent Please uses iopromide and the second-generation DIOR balloon uses shellac. The excipient used in our trial was BTHC, a highly lipophilic compound that allows very quick, effective transfer of paclitaxel to the vessel wall.

At the end of the index procedure, the PTX-B group had a slightly larger MLD which could have had some impact on the final LLL; however, the considerable difference in LLL between both groups (0.85 vs. 0.32 mm) makes it very unlikely that this is the sole reason. Furthermore, after adjustment by post-intervention MLD, differences at nine months were even more favourable for the PTX-B group (0.87 vs. 0.29 mm).

Differences that favour the PTX-B over BMS in this study were not limited to angiographic efficacy. They were also driven by a reduction in ischaemic clinical endpoints. In the PTX-B group, one-year TLR was low (1.8%) and comparable to other studies of new-generation DES in STEMI, such as the COMFORTABLE AMI<sup>3</sup> (TLR rate of 1.6%) or the EXAMINATION trial<sup>2</sup> (TLR: 2.1%).

Regarding safety, the one-year stent thrombosis rate in our trial was low in the PTX-B group (0.9%). The only event occurred in a patient who discontinued all medications, including aspirin and clopidogrel. This low rate is comparable to that published in other trials for EES, currently the stent that seems to have the lowest rate of stent thrombosis (0.5% in the EXAMINATION trial<sup>2</sup> and 1.2% in the XAMI trial<sup>11</sup>). Our safety results may be explained by the good strut coverage (99.5% of the struts covered) found by OCT in the PTX-B group along with the low percentage of malapposed struts. The absence of any polymer in the PTX-B technology, avoiding hypersensitivity reactions with the potential to cause stent thrombosis, might also have had a favourable impact on the results.

Further research is needed to determine whether the small amount of neointimal proliferation (0.3 mm neointimal layer) found in the PTX-B group, which is sufficient to cover the majority of the stent struts and limit stent malapposition, may represent a very long-term safety advantage of PTX-B protocols in STEMI, compared to second-generation DES. A patient-oriented trial with ischaemic clinical endpoints comparing PTX-B with second-generation DES will be available after the PEBSI II trial, which is currently underway. Until we have this information, we suggest using our strategy in cases of second-generation DES stent thrombosis where no obvious cause of thrombosis is proven.

### Limitations

This study was powered for angiographic outcomes and did not aim to detect clinical differences between groups. Our study is only valid for those STEMI patients who have had a good

angiographic result after BMS implantation. We do not know if the same efficacy would be found in other scenarios such as dissections, overlapping stents, bifurcations, etc. Despite the promising results of our study, longer follow-up is required to determine whether this favourable safety and efficacy profile is maintained over time, as continuing rates of late stent thrombosis have been reported in first-generation DES over at least five years, and late efficacy stent failure has been demonstrated for both BMS and DES, especially at long-term follow-up<sup>4</sup>.

### Conclusions

Paclitaxel lesion impregnation from a balloon after successful BMS implantation shows angiographic superiority compared with a BMS-only strategy in patients with STEMI undergoing primary PCI. This efficacy is at the expense of achieving good strut coverage by OCT, with more than 99.5% of the struts covered, and a low percentage of malapposed struts. Finally, in addition to angiographic efficacy, differences in favour of the PTX-B over BMS in this study were driven by a one-year reduction in ischaemic clinical endpoints with very low rates of adverse safety outcomes.

### Impact on daily practice

The results obtained in our study open up new lines of research on the percutaneous treatment of ischaemic heart disease using our strategy of “stent first” with the paclitaxel-eluting balloon technology used. Its effectiveness and security having been demonstrated, this also opens up new lines of investigation regarding dual antiplatelet therapy, since these devices might lead to a more rapid endothelialisation compared to drug-eluting stents.

### Acknowledgements

This study was promoted by FIC (Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular).

### Funding

Funded by an unrestricted grant from Biotronik.

### Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### References

1. Kukreja N, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Daemen J, van Domburg R, Serruys PW; Interventional Cardiologists of the Thoraxcenter (2000 to 2005). The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:534-41.
2. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gómez-Hospital JA, Baz JA, Martín-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment

elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482-90.

3. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tüller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Lüscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Jüni P, Windecker S; COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308:777-87.

4. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2051-7.

5. Loh JP, Waksman R. Paclitaxel drug-coated balloons: a review of current status and emerging applications in native coronary artery de novo lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1001-12.

6. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-51.

7. Gonzalo N, Barlis P, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Ligthart J, Regar E. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for

ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:445-52.

8. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C; TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1093-104.

9. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E, Wildbergh T, Politi L, Doevendans PA, Sangiorgi GM, Stella PR. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multi-center randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2327-37.

10. Cassese S, Kastrati A. Not all drug-eluting balloons are equally good for patients, not all patients are equally suitable for drug-eluting balloons. *EuroIntervention*. 2012;8:417-24.

11. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Smits PC, Queré M, de Vries CJ, van Boven AJ. Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:381-7.